

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

**Experimentelle Evaluation der Laser-induzierten
Thermotherapie (LITT) an ex-vivo Rinderleber unter
Verwendung zweier Kühlmedien**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von
Martin Roesler
aus Göttingen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Stroszczyński
 2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Helmberger
 3. Priv.-Doz. Dr. M. Düx

Datum der Promotion: 16.08.2005

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	5
1.1	Primäre und sekundäre Malignome der Leber	5
1.1.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	5
1.1.2	Cholangiozelluläre Karzinom (CCC)	9
1.1.3	Lebermetastasen	10
1.2	Chirurgische Resektion	11
1.3	Weitere Therapieoptionen	12
1.4	Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	12
1.5	Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)	13
1.5.1	Laser	13
1.5.2	Applikatoren	14
2	Herleitung der Fragestellung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Material	17
3.1.1	Nd:YAG-Laser	17
3.1.2	Diffusor-Tip	17
3.1.3	Laserleistungsmessgerät	18
3.1.4	Mikrokatheterset	18
3.1.5	Rotierendes Hämostatisches Ventil	20
3.1.6	Perfusor	20
3.1.7	Leber ex-vivo	20
3.2	Methoden	20
3.2.1	Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung	20
3.2.2	Vermessung	22
3.2.3	Volumenberechnung	23
3.2.4	Statistische Methoden	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Anteil der gewerteten Versuche	24
4.2	Darstellung der Gewebeablation	24

4.3	Beschreibung der Nekroseausdehnung	27
4.3.1	Kühlmittel Kochsalzlösung	27
4.3.2	Kühlmittel Ethanol	28
4.4	Nekroseausdehnung bei 45 und 90 ml/h	30
4.4.1	Radialer Durchmesser	30
4.4.2	Axialer Durchmesser	32
4.4.3	Vergleich des Volumens	35
4.5	Wirkung der Experimente auf das Material	36
5	Diskussion	38
5.1	Überlebensraten im Vergleich	38
5.2	Gekühlte Applikatoren und Kathetersysteme	39
5.3	Ex-vivo Ablationsvolumina	42
5.4	Komplikationen	44
5.5	Bedeutung für die Klinik	45
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturliste	47
8	Danksagung	54
9	Lebenslauf	55
10	Erklärung an Eides Statt	56

1 Einleitung

1.1 Primäre und sekundäre Malignome der Leber

Bei vielen an Karzinomen Erkrankten gibt es eine Beteiligung der Leber. Diese Beteiligung kann sich als primärer oder sekundärer Lebertumor manifestieren. Primäre Lebermalignome sind in der Leber entstandene Tumore. Zu nennen sind hier vor allem das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das von den Gallengängen ausgehende cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Sekundäre Lebermalignome sind Metastasen außerhalb der Leber liegender Primärtumoren [4, 20, 45].

1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

1.1.1.1 Epidemiologie

Das HCC ist der mit Abstand häufigste primäre maligne Tumor der Leber. Es macht 90 Prozent der bösartigen Neubildungen in der Leber aus. Mit über einer halben Million Erkrankten weltweit gehört es zu den häufig auftretenden Karzinomen. Die Inzidenz des HCC unterliegt starken geographischen Variationen. In Zentraleuropa, Nordamerika und Australien ist die Neuerkrankungsrate mit weniger als 5/100000 Einwohner relativ gering. In südlichen Asien und Afrika steigt die Inzidenz bis auf 150/100000 Einwohner an. Der Erkrankungsgipfel liegt in Europa um das 60. Lebensjahr und in den Endemiegebieten um das 40. Lebensjahr. Bei der Geschlechterverteilung überwiegt laut Literatur mit einem Verhältnis von 4:1 bis 8:1 deutlich der Männeranteil der Erkrankten. Die Krankheitshäufigkeit ist streng mit der Durchseuchungsrate der Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) korreliert [12, 38, 45].

Neben der Assoziation mit HBV ist eine karzinogene Wirkung von Aflatoxin für das HCC nachgewiesen. Es führt zu einer Mutation im Tumorsuppressorgen p53, welche die Entstehung des HCC begünstigt. Aflatoxine sind Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen. Die Exposition mit Aflatoxin spielt in Asien und Afrika eine bedeutende Rolle.

Studie/ Ort:	Männer:	Frauen:	Gesamt:
Globocan 2000/ Welt:	398364	165972	564336
Globocan 2000/ Deutschland:	3119	1474	4593
Eurocan 1998/ Europa:	21502	9555	31057
Eurocan 1998/ Deutschland:	3158	1687	4845

Tabelle 1: Häufigkeit von Lebertumoren bei der Globocan und der Eurocan-Studie [24, 25].

In den westlichen Ländern ist alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose der wichtigste ätiologische Faktor. Die Einnahme Anaboler Steroide, primäre Hämochromatose und das früher gebrauchte Röntgenkontrastmittel Thorotrast sind seltenere Ursachen für die HCC Genese [12, 38].

Eine Sonderform des HCC ist das selten auftretende fibrolamelläre Karzinom. Etwa ein Prozent aller malignen Lebertumoren sind von diesem histologischen Typ. Es tritt in westlichen Ländern mit einem Altersgipfel von 23 Jahren auf, ist unabhängig von der Leberzirrhose, HCV und Aflatoxinen [6, 17].

1.1.1.2 Makroskopie

Makroskopisch erscheint das HCC hinsichtlich Farbe, Form, Größe und Konsistenz in einer großen Variabilität. Eggel unterschied vier Wachstumsformen: *expansiver* Typ (solitärer Knoten oder multiple Knoten; 18 % der Fälle), *infiltrativer* Typ (33 % der Fälle), *gemischter* Typ (42 % der Fälle) und einen *diffusen* Typ (etwa 5 % der Fälle) [13].

1.1.1.3 Mikroskopie

Das HCC entwickelt sich aus Hepatozyten. Histologisch werden ebenfalls vier verschiedene Wachstumsformen unterschieden. Der *trabekuläre* Typ ist der

häufigste Typ, bestehend aus hoch differenzierten hepatozytenähnlichen Tumorzellen. Der *pseudoglanduläre* oder *azinäre* Typ bildet drüsenartige Strukturen aus. Der *zirrhöse* Typ ist zellarm und mäßig differenziert. Der *solide* oder *kompakte* Typ besteht aus schlecht differenzierten Leberzellen ohne trabekuläres Gewebemuster [2].

1.1.1.4 Stadieneinteilung

T –Primärtumor:	N –Regionale Lymphknoten:	M –Fernmetastasen:
Tx –Primärtumor nicht beurteilbar	Nx -Regionäre Lymphknoten nicht zu beurteilen	Mx -Fernmetastasen nicht zu beurteilen
T1 –Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion	N0 –Keine regionären Lymphknoten befallen	M0 –keine Fernmetastasen
T2 - Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder Multiple Tumoren < 5cm	N1 -Regionäre Lymphknotenmetastasen	M1 -Fernmetastasen
T3 -Multiple Tumoren > 5cm oder Tumor mit Befall eines größeren Astes der Vena hepaticae oder Vena portae		
T4 –Tumor mit Invasion eines Nachbarorgans ausgenommen Gallenblase oder Perforation des viszerale Peritoneums		

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Lebertumoren. [51]

Das HCC wird wie das CCC nach der TNM-Klassifikation für Lebertumoren eingeteilt. Das Stadium wird nach der Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) festgestellt. Dem Stadium kommt eine wichtige prognostische Bedeutung zu [51].

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium IIIA	T3 N0 M0
Stadium IIIB	T4 N0 M0
Stadium IIIC	jedes T N1 M0
Stadium IIID	jedes T, jedes N, M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung von Lebertumoren nach UICC. [51]

1.1.1.5 Klinik

Patienten mit HCC bieten keine charakteristische Symptomatik. Häufig steht eine dekompensierte Leberzirrhose klinisch im Vordergrund. Spezifische Laborbefunde fehlen. Das Alpha-1-Fetoprotein ist bei 85 Prozent der Patienten mit begleitender Leberzirrhose erhöht und bei 50 Prozent der Patienten ohne Leberzirrhose.

	0 Punkte	1 Punkt
A: Leberbefall	≤ 50%	> 50 %
B: Aszites	Nein	ja
C: Bilirubin	≤ 3 mg/dl	> 3 mg/dl
D: Albumin	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Stadium I: 0 Punkte	Stadium II: 1-2 Punkte	Stadium III: 3-4 Punkte

Tabelle 4: Stadieneinteilung des HCC nach Okuda [39].

Bei Patienten mit HCC können paraneoplastische Syndrome wie Erythrozytose, Hyperkalzämie oder Hypoglykämie auftreten. Zur klinischen Prognoseabschätzung kann die Stadieneinteilung von Okuda herangezogen werden [39].

Unbehandelte Patienten mit Stadium I nach Okuda haben eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten, von zwei Monaten im Stadium II und von 0,7 Monaten im Stadium III. Das HCC metastasiert lymphogen bevorzugt in die regionalen portalen Lymphknoten. Hämatogen metastasiert es in das Skelett-System und die Lunge [39].

1.1.2 Cholangiozelluläre Karzinom (CCC)

1.1.2.1 Epidemiologie

Das CCC macht fünf bis zehn Prozent aller malignen Lebertumoren aus. Das Durchschnittsalter liegt bei 55 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen. Das Auftreten des CCC ist mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert. Die wichtigsten sind Cholelithiasis, primär sklerosierende Cholangitis, Persistenz von *Salmonella typhimurium* und besonders in Südostasien die Durchseuchung mit dem Leberparasiten *Clonorchis sinensis* [45, 68].

1.1.2.2 Makroskopie

Das CCC imponiert zumeist als solitärer, grauweißer Herd, mit hohem Bindegewebeanteil. Häufig wird eine zentrale Narbenbildung beschrieben. Bei einem Teil der Karzinome werden umliegende Satelliten beschrieben.

Es wird nach dem Ort seiner Lokalisation in vier Gruppen eingeteilt. Unterschieden wird in periphere, zentrale und hiläre Cholangiozelluläre Karzinome und den Klatskin-Tumor. Periphere CCC sind in den kleinen, portalen und interlobulären lokalisiert. Zentrale CCC gehen von den hilusnahen Gallenwegen aus. Hiläre CCC haben ihren Ursprung im rechten oder linken Gallengang. Der Klatskin-Tumor ist primär an der Bifurkation der beiden Gallengänge lokalisiert [68].

1.1.2.3 Mikroskopie

CCC gehen vom Epithel der intrahepatischen Gallengangsstrukturen aus. Sie sind Adenokarzinome. Sie zeigen eine drüsige Differenzierung mit kleinen, kuboidalen Zellen, welche an Gallengänge erinnern. Es können solide, entdifferenzierte Abschnitte vorkommen. Typisch ist ein hoher Bindegewebsanteil für das CCC [45, 68].

1.1.2.4 Stadieneinteilung

Beim CCC wird die gleiche Stadieneinteilung der UICC verwendet wie beim HCC [51].

1.1.2.5 Klinik

Häufig haben die Patienten einen Ikterus kombiniert mit einer tastbaren und vergrößerten Gallenblase (=Courvoisier-Zeichen). Es treten unspezifische Zeichen wie Gewichtsverlust, Inappetenz und Aszites auf. Das CCC metastasiert lymphogen in Lymphknoten am Ductus cysticus und am Ductus choledochus sowie in parapankreatische und paragastrische Lymphknoten. Hämatogen metastasiert das CCC bevorzugt in Lungen, Skelettsystem und Nieren [4].

1.1.3 Lebermetastasen

1.1.3.1 Epidemiologie

Lebermetastasen sind die häufigsten Lebertumoren. Bei bis zu einem Drittel aller Krebserkrankungen sind Lebermetastasen vorhanden. Die häufigsten zugrundeliegenden Primärtumoren, sind die am häufigsten vorkommenden malignen Tumoren überhaupt. Bedeutung haben vor allem Metastasen von kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen, Lungenkarzinomen, Prostatakarzinomen, Magenkarzinomen und malignen Melanomen [20].

1.1.3.2 Makroskopie

Die typische makroskopische Manifestation einer Lebermetastase ist ein markig-weißlicher Knoten, welcher sich sichtbar vom umliegenden Lebergewebe abhebt [45].

1.1.3.3 Mikroskopie

Die Vielfalt des histologischen Erscheinungsbildes ist ebenso groß wie die Vielzahl der zugrunde liegenden Tumoren. Bei unklarem Primärtumor kann die Histologie Hinweise auf den zugrundeliegenden Tumor geben [45].

1.1.3.4 Klinik

Eine charakteristische Klinik besteht nicht. Die Diagnose einer Lebermetastase wird zumeist im Rahmen des Staging des Primärtumors gestellt. Bei gastrointestinalen Tumoren ist die Lebermetastase häufig die Erstabsiedlung jenseits des Primärtumors. Bei Lungen- und Mammakarzinomen treten Lebermetastasen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium auf [20].

1.2 Chirurgische Resektion

Laut den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, ist derzeit sowohl für primäre Lebermalignome als auch für sekundäre Lebermalignome die chirurgische Resektion die einzige zugelassene Therapie mit Aussicht auf Heilung. Eine Ausnahme bildet hierbei das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Es entsteht häufig als Folge einer Leberzirrhose. Bei ausgeprägter Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadien: B und C) ist nur die Lebertransplantation eine kurative Therapie. Lebermetastasen werden aufgrund der hohen Rezidivraten nicht durch eine Lebertransplantation therapiert. Bei der Operation des HCC wird nach Durchführung eines Oberbauchschnittes das eröffnete Abdomen auf Metastasen untersucht. Ein Befall der regionalen Lymphknoten wird mit Schnellschnittverfahren ausgeschlossen. Bei primären Lebertumoren wird die anatomische Resektion bevorzugt, das heißt, die Leberlappen- oder

Lebersegmentresektion. Angestrebt wird ein tumorfreier Resektionsrand von mindestens einem Zentimeter [11, 20, 47, 48, 52].

Die Lebermetastasen von Kolon- und Rektumkarzinomen sind die einzigen bei denen eine relevante Häufigkeit von kurativer Behandlung erzielt wurde. Die sekundären Lebermalignome werden häufiger atypisch reseziert als die primären. Atypische Resektionen richten sich nach der Form des Tumors und nicht nach den anatomischen Grenzen der Leber [20, 27].

Eine chirurgische Therapie kommt aufgrund der häufigen Komorbidität und der Schwere des Eingriffs bei weniger als 20 Prozent in Betracht. Zudem wurde in einigen Studien gezeigt, dass die vollständige chirurgische Resektion nur bei 10 bis 37 Prozent gelingt. Unbehandelt liegt die Mortalität des HCC drei Jahre nach Diagnosestellung bei 100 Prozent [16, 52, 58, 70].

1.3 Weitere Therapieoptionen

Dem großen Bedarf an therapeutischer Intervention bei den Lebertumoren steht -wie gezeigt- die nur für einen geringen Patientenanteil mögliche chirurgische Intervention gegenüber. Aufgrund dieses Missverhältnisses wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von nicht chirurgischen Therapien etabliert. Zu nennen sind hier die Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenkoagulation (MWK), Kryotherapie (CRYO), Laser-induzierte Thermotherapie (LITT), Transarterielle Chemoembolisation (TACE), Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und die Perkutane Essigsäureinjektion (PAI). Näher eingegangen wird an dieser Stelle nur auf die mit dieser Arbeit im Zusammenhang stehende Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) und die Perkutane Ethanolinjektion (PEI) [70].

1.4 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Die PEI ist ein Verfahren zur lokalen Tumordestruktion, die überwiegend zur Therapie von HCC-Herden eingesetzt wird. Unter sonographischer Kontrolle wird eine Nadel in den Herd eingeführt und über diese Nadel Alkohol injiziert. Pro Sitzung werden ein bis zehn Milliliter Alkohol in den Tumor gespritzt. Für ein Malignom mit drei bis fünf Zentimeter Durchmesser werden durchschnittlich sechs bis acht Sitzungen benötigt [31].

1.5 Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

Die LITT ist ein weiteres lokales thermoablatives Verfahren zur Behandlung von Tumoren. Es wurde erstmalig von Bown 1983 beschrieben. Bei diesem Verfahren wird über einen Katheter ein an einen Laser gekoppelter Lichtleiter in das Zentrum des Tumors vorgeschoben. Durch die Wirkung des Laserlichts wird das Tumorgewebe thermokoaguliert [9, 7, 19].

1.5.1 Laser

Der Laser ist, aufbauend auf Forschungen von Einstein, im Jahre 1964 erstmals von Schalow und Townes beschrieben worden. Im Jahr 1972 wurde von Sharon und Kaplan ein Laser entwickelt, welcher zur chirurgischen Therapie eingesetzt werden konnte. Um heraus zu finden, welcher Laser für die LITT der am besten geeignete ist, mussten die optischen Eigenschaften des Zielgewebes untersucht werden. Die optischen Eigenschaften von Lebergewebe sind hauptsächlich durch die optischen Eigenschaften von Hämoglobin und Wasser bestimmt. In einer Studie von Ritz et al. wurde untersucht, bei welcher Wellenlänge Lebergewebe die geringste Absorption aufweist. Die geringste Absorption verspricht die größte Eindringtiefe des Laserlichts und damit die größten thermokoagulierten Volumen. Die größte optische Eindringtiefe bei Schweinlebergewebe stellte Ritz bei einer Wellenlänge von 1070 Nanometer fest. Sie betrug hierbei 7,46 Millimeter. Der Nd:YAG-Laser emittiert Licht bei einer Wellenlänge von 1064 Nanometer und ist damit der optimalste Laser hinsichtlich der zu erwartenden Eindringtiefe seines Laserlichts. Jaques hat in einer Studie eine Gewebeeindringtiefe des Laserlichts von zehn bis zwölf Millimeter belegt [3, 22, 26, 46, 49].

Beim Nd:YAG-Laser (Neodym: Yttrium-Aluminium-Granat) sind ein Prozent der dreiwertigen Yttrium-Ionen gegen Neodym ausgetauscht. Zustande kommt die charakteristische Strahlung durch das Anregen der Neodym- 3+ Ionen mit Hilfe einer Lichtquelle. Beim Zurückfallen in den unangeregten Zustand geben sie die Energie als Strahlung von 1064 Nanometer ab.

Das im Gewebe absorbierte Licht wird in Wärme umgewandelt und führt so zur gewünschten Photokoagulation. Bei Erhitzung der Zellen auf 60 °C ist die

Zellzerstörung irreversibel. Im Bereich zwischen 45 bis 60 °C ist die Zellzerstörung zeitabhängig. Malignes Gewebe zeichnet sich durch eine erhöhte Temperatursensibilität aus. Durch die relativ große Eindringtiefe der Laserenergie, bei mittlerer Temperaturentwicklung, kommt die Möglichkeit der ausgedehnten Ablationsvolumina zustande [22, 34].

1.5.2 Applikatoren

Anfänglich wurde die LITT mit blanken Quarzfasern durchgeführt. Die prograde Abstrahlcharakteristik führte zu einer hohen Konzentration von Laserenergie auf eine kleine Zielfläche. Die maximale Leistung war auf ein Watt beschränkt. Höhere Belastungen führten zu schneller Destruktion der Fasern. Die abladierten Volumina waren eher gering und erreichten die maximale Größe von einem Kubikzentimeter. Die hohe Leistungsdichte führte zur Karbonisation des Gewebes an der Applikatorspitze [9, 18, 33, 54, 69].

Um eine gleichmäßigere Verteilung des Laserlichts auf eine größere Gewebemenge zu erreichen wurde der *Ringmode*-Applikator entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine Quarzfaser, welche am Ende mit einem Glasdom umschlossen ist. Durch die circumferentielle Abstrahlcharakteristik des Applikators wurde eine Senkung der Leistungsdichte auf 20 W/cm² geschafft (Im Gegensatz zu 350 W/cm² bei der blanken Quarzfaser). Diese bessere Verteilung der Leistung führte zu einer erhöhten Belastbarkeit des Applikators von bis zu fünf Watt und thermogeschädigten Volumina von bis zu sechs Kubikzentimeter [18, 21, 35].

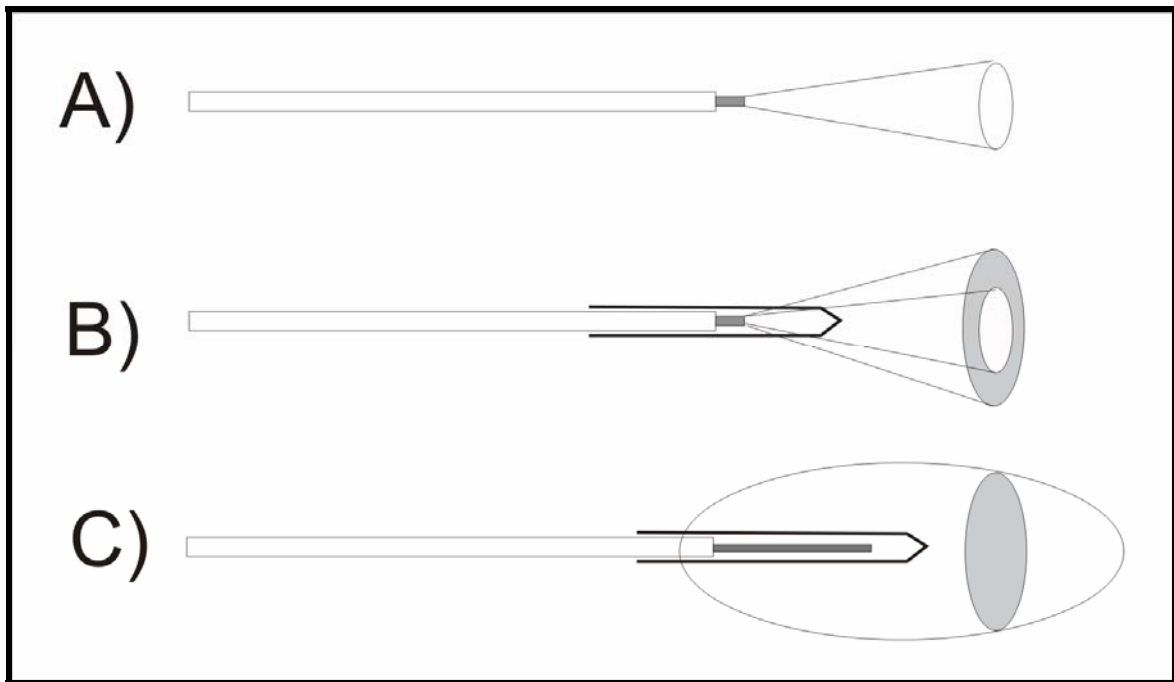


Abbildung 1: Grafik der Abstrahlcharakteristiken verschiedener Applikatoren: A) blanke Quarzfaser, B) *Ringmode*-Applikator und C) Diffusor-Tip-Applikator. Angelehnt an Vogl et al [60].

Die logische Weiterentwicklung des *Ringmode*-Applikators war der bei dieser Arbeit verwendete Diffusor-Tip-Applikator. Im Gegensatz zum *Ringmode*-Applikator war beim Prototyp dieses Applikators die Hülle der Faser am distalen Ende auf einer Länge von 20 Millimeter entfernt worden und mit einem Glasdom versehen worden. Die Leistungsdichte konnte hiermit auf ein bis drei W/cm^2 gesenkt werden. Das Nekrosevolumen konnte hierdurch bis auf eine maximale Ausdehnung von 7,5 Kubikzentimeter gesteigert werden. Der Diffusor-Tip-Applikator, welcher in dieser Arbeit verwendet wurde, hatte einen 30 Millimeter langen Streukörper [21, 35].

2 Herleitung der Fragestellung

Um die Wirksamkeit der Kombination von LITT und PEI zu untersuchen, wurde sie in dieser Studie mit einfacher LITT an ex-vivo Rindergewebe verglichen. Angenommen wurde hierbei, dass die in vitro Versuche übertragbare Aussagen auf die in vivo Ablation ermöglichen. Diese Versuchsreihen dienen der Evaluierung technischer Möglichkeiten und Nekroseausdehnung zur Vorbereitung des Einsatzes am Menschen.

Um die LITT als potentiell kuratives Verfahren einzusetzen, ist eine Effizienzsteigerung von Nutzen. Zurzeit ist die LITT auf den Einsatz bis zu fünf Metastasen und einem maximalen Tumordurchmesser von fünf Zentimeter beschränkt [55, 66].

Für das Erzielen einer R0-Situation ist es notwendig, den Tumor komplett mit einem Sicherheitsabstand von einem Zentimeter zu thermokoagulieren. Kokudo et al. zeigten, dass bei Metastasen kolorektaler Karzinome sich die Mikrometastasen häufig tumornah \leq fünf Millimeter manifestieren. Da die LITT im Gegensatz zur chirurgischen Resektion ohne histologische Schnellschnittsicherung durchgeführt wird, ist die Einhaltung des Sicherheitsabstandes besonders wichtig. Tumorresektionen mit verbliebenem mikroskopischem oder makroskopischem Tumorrest verbessern die Prognose nicht [28, 47].

Um die ausreichende Nekrosegröße ökonomisch und komplikationsarm zu erreichen, ist es von Vorteil größere Nekrosen mit weniger Applikatoren zu abladien. Zielsetzung dieser Studie war es zu evaluieren, ob durch Variation des Kühlmediums oder des Kühlmittelflusses eine Verbesserung der Effizienz der LITT erzielt werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Nd:YAG-Laser

Bei den Versuchen kam der *Medilas Fibertom 5100* der Firma *Dornier* zum Einsatz. Dieser Nd:YAG-Laser wurde im Dauerstrichbetrieb (continuous wave) mit wechselnder Laserleistung eingesetzt.

Lasertyp:	Nd:YAG-Laser
Betriebsart:	cw (=kontinuierlich)
Laserwellenlänge:	1064 nm
Maximale Leistung:	100 W

Tabelle 5: Technische Daten des *Medilas Fibertom 5100*

Der *Medilas fibertom 5100* verfügt über Lichtleiterschutzsystem (LPS). Der Laser schaltet sich automatisch ab, wenn es im Bereich der Laserspitze zu Karbonisation kommt. Zur Karbonisation kommt es, wenn biologisches Gewebe auf Temperaturen von 150 bis 300 °C erhitzt wird. Mit dieser Sicherheitsvorrichtung wird vor Entflammung und unkontrolliertem Laserlichtaustritt bei Beschädigung des Applikators geschützt.

3.1.2 Diffusor-Tip

Der *Dornier* Diffusor-Tip Typ H-6111-T3 setzt sich aus Lichtleiterstecker, Lichtleiter und Streukörper zusammen. Der Lichtleiterstecker ist optimiert zum Aufschrauben (Standard-SMA-Stecker) auf den Laser.

Die Weiterleitung des Laserlichtes mit Hilfe des flexiblen Lichtleiter ist die Voraussetzung für die Einsetzbarkeit zur interstitiellen Thermoablation. Der Lichtleiter besteht aus einem Kern und einem optischen Mantel. Der Kern

besteht aus einer Quarzfaser mit einem Durchmesser von 600 Mikrometern. Diese Faser wird von einem Quarzmantel umschlossen. Dieser Mantel reflektiert das ausfallende Licht kontinuierlich, aufgrund seines niedrigeren Brechungsindex, zurück in den Kern. Um im Falle eines Faserbruchs das unkontrollierte Austreten von Licht zu vermeiden, ist die Faser mit einem zusätzlichen Kunststoffmantel umzogen. Der Quarzmantel wird als Cladding bezeichnet und der Kunststoffmantel als Coating. Der Lichtleiter ist bei diesem Applikatortyp 12 Meter lang [1].

Kappenlänge:	3 cm
Abstrahllänge:	2,5 cm
Faserkerndurchmesser:	600 µm
Kappendurchmesser:	<1,4 mm

Tabelle 6: Technische Daten des Streukörpers

3.1.3 Laserleistungsmessgerät

Das Laserleistungsmessgerät *My Test 1* der Firma *Hüttinger* wurde vor jedem Versuch eingesetzt, um die tatsächliche Leistung am Streukörper des Diffusor-Tip zu quantifizieren. Beim Einbringen des Streukörpers und beginn der Leistungsapplikation baut sich durch die Reflektion ein Strahlungsfeld auf. Die Innenwand des Laserleistungsmessgerätes ist mit Bariumsulfat beschichtet und reflektiert so das Laserlicht vielfach. Dieses Strahlungsfeld wird mit einer Photodiode gemessen [8, 41].

3.1.4 Mikrokatheterset

Der *Microcath* der Firma *Trumpf-Medizinsysteme* besteht aus einem Karbontrokar, einem Einstichtiefenbegrenzer und einem dünnwandigen Plastikkatheter mit Zuspritzvorrichtung. Der Trokar ist aus Karbon, um die MRT-

Kompatibilität zu gewährleisten. Die außen auf den Katheter geschraubte Schraubklemme dient der Punktionstiefenbegrenzung [23, 44, 53].

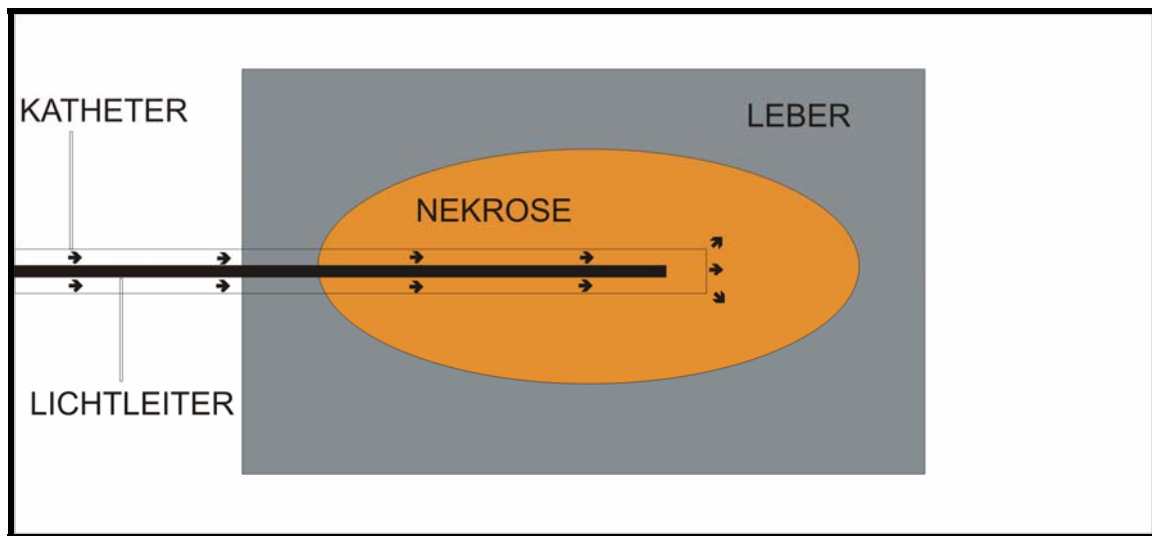


Abbildung 2: Die in der Graphik dargestellten Pfeile entsprechen dem Kühlmittelfluss beim gekühlten Mikrokatheter.

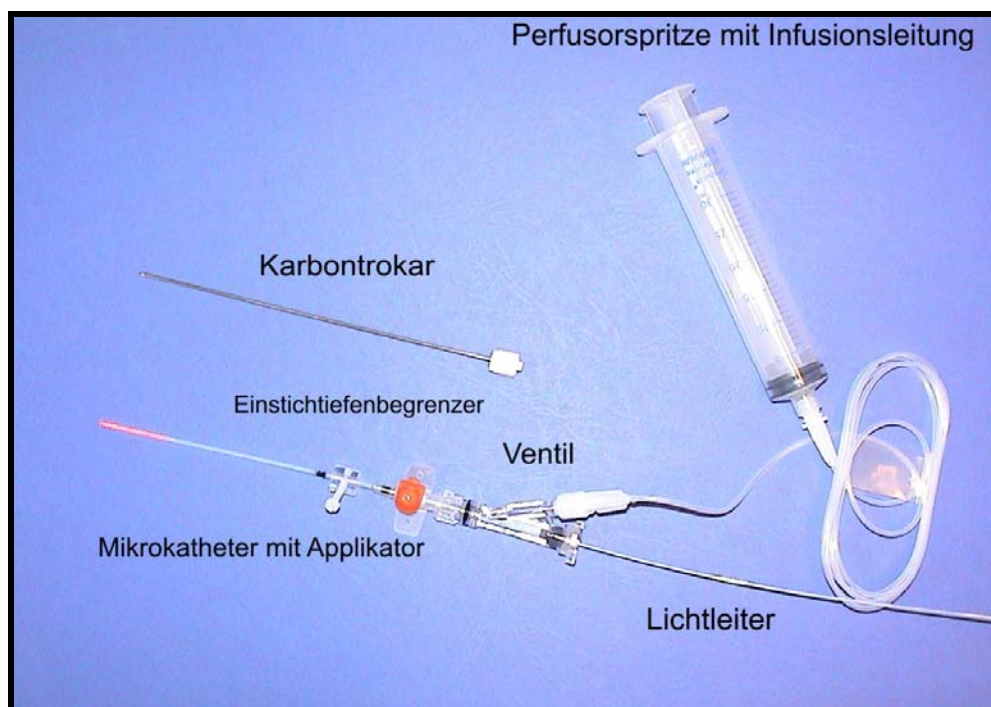


Abbildung 3: Das Photo zeigt das Mikrokatheterset mit angeschlossenem Lichtleiter und verbundener Kühlung

3.1.5 Rotierendes Hämostatisches Ventil

Dieses Ventil dient zur flüssigkeitsdichten Abdichtung des Katheters und zur Fixierung des Applikatorschafts. An der engsten Stelle ist der Durchmesser 2,44 Millimeter. Über eine Zuleitung kann die Kühlflüssigkeit in den Katheter gelangen.

3.1.6 Perfusor

Beim Laserbetrieb wurde der Applikator gekühlt. Für die Kühlung wurde *IVAC P-4000* Anästhesie-Spritzenpumpe (*IVAC Medizintechnik GmbH*, Gießen) benutzt. In die Spritzenpumpe wurde eine 50 Milliliter Perfusorspritze (*Braun*, Melsungen) eingelegt. Die Spritze wurde über einen Schlauch mit dem Ventil verbunden.

3.1.7 Leber ex-vivo

Die fünfzehn bei den Versuchen verwendeten Rinderlebern wurden an den jeweiligen Versuchstagen frisch vom Fleischer geholt. Sie hatten ein Gewicht zwischen sechs und acht Kilogramm. Vor Versuchsbeginn wurde die Leber 60 Minuten an der Raumluft erwärmt, um eine gleichmäßige Temperatur auf Raumniveau zu erreichen. Es wurden im Durchschnitt zehn Versuche jeweils an einer zusammenhängenden Leber durchgeführt.

3.2 Methoden

3.2.1 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden unter Berücksichtigung der Sicherheitsbestimmungen für Arbeiten im Laserschutzbereich durchgeführt. Die Rinderleber wurde auf einem Tisch ausgebreitet.

Der Lichtleiter wurde an den Laser eingekoppelt. Die gewünschte Leistung wurde am Lasergerät eingestellt. Die tatsächliche Leistung wurde im Laserleistungsmessgerät gemessen.

Vor der Punktion der Leber wurde das hämostatische Ventil am proximalen Ende des Mikrokatheters befestigt. Die Lichtleiterspitze wurde bis fünf Millimeter

vor das Ende des Katheters geschoben. Nun wurde der Lichtleiter mit Hilfe des Ventils an dieser Position fixiert. Danach wurde das Ventil wieder von dem Katheter getrennt. Durch diese Vorgehensweise ist gewährleistet, dass der Streukörper beim Verschieben später in der Katheterspitze zu liegen kommt.

Die Punktion wird mit dem Mikrokatheter mit Trokar durchgeführt. Die vorher eingestellte Stellklemme begrenzt das Eindringen in die Tiefe des Lebergewebes. Die Leber wurde so punktiert, dass der Applikator hinreichend umgeben von Lebergewebe zu liegen kam. Nach Entfernen des Trokars wurde das hämostatische Ventil wieder an den Mikrokatheter gekoppelt, wobei der Lichtleiter in die Leber vorgeschoben wurde.

Gruppe:	Kühlmittel:	Flussrate:	Laserleistung:
1a	90% Ethanol	45 ml/h	15 W
1b	0,9 % NaCl	45 ml/h	15 W
2a	90% Ethanol	45 ml/h	13 W
2b	0,9 % NaCl	45 ml/h	13 W
3a	90% Ethanol	45 ml/h	11 W
3b	0,9 % NaCl	45 ml/h	11 W
4a	90% Ethanol	90 ml/h	16 W
4b	0,9 % NaCl	90 ml/h	16 W
5a	90% Ethanol	90 ml/h	14 W
5b	0,9 % NaCl	90 ml/h	14 W
6a	90% Ethanol	90 ml/h	12 W
6b	0,9 % NaCl	90 ml/h	12 W

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die geplante, zu applizierende Laserleistung, das Kühlmittel und den Kühlmittelfluss der jeweiligen Versuchsgruppen.

In die Perfusorspritze wurde das jeweils verwendete Kühlmittel eingefüllt. Als Kühlmittel wurde 90 prozentiger Ethanol und in der Vergleichsgruppe physiologische 0,9 prozentige Kochsalzlösung verwendet. Die Perfusorspritze wurde in den Perfusor eingelegt. Die Spritze wurde mit einer Flüssigkeitsleitung mit dem hämostatischen Ventil konnektiert. Die Flussrate für das Kühlmittel wurde auf 45 ml/h beziehungsweise 90 ml/h eingestellt.

Nach dem Starten des Perfusors, wurde der Laser gestartet. Der Laser wurde bei allen Versuchen 15 Minuten kontinuierlich, bei gleich bleibender Leistung, betrieben. Danach wurde der Perfusor gestoppt und die Vermessung folgte. Durch die gleich bleibende Zeit, sind die Joule Angaben im Ergebnisteil nur auf wechselnde Leistung zurückzuführen.

3.2.2 Vermessung

Nach Beendigung der Laserung wurde mit Hilfe eines Skalpells ein Schnitt durch das Zentrum der Nekrose geführt. Als Führung für den Schnitt diente der in der Nekrose belassene Mikrokatheter.

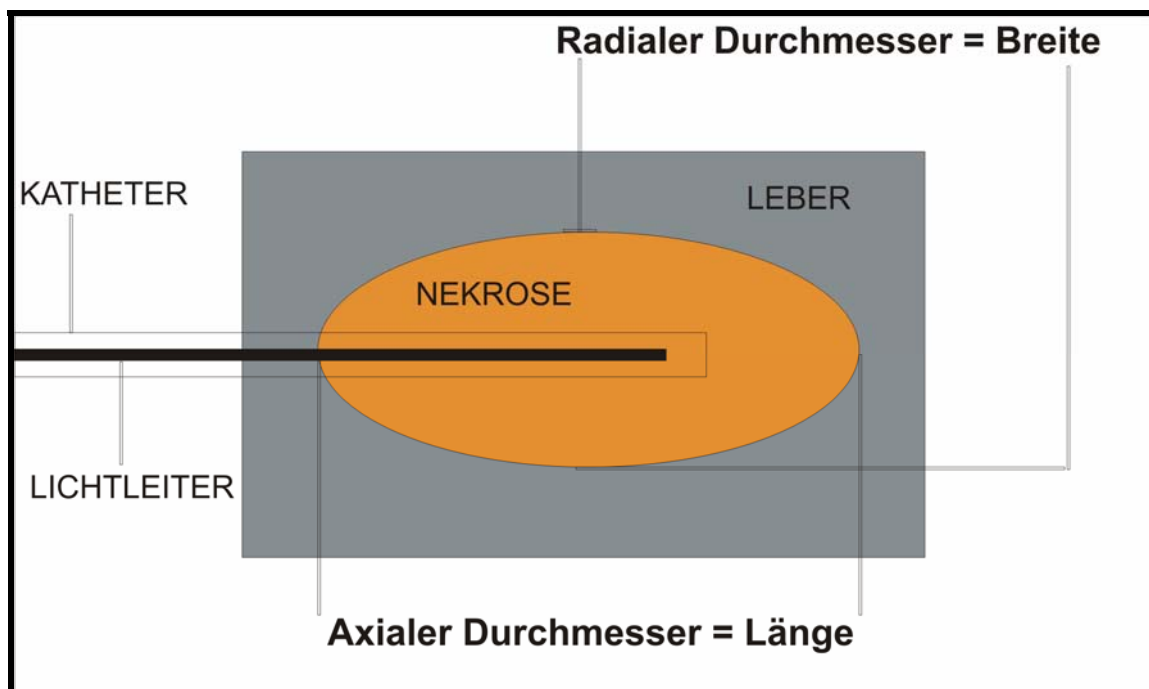


Abbildung 4: Die Graphik zeigt die Dimensionen Länge und Breite der Nekrose.

Die Nekrose wurde in axialer und radialer Ausdehnung vermessen. Der Zustand von Katheter und Lichtleiter wurde makroskopisch begutachtet. Auffällige Formveränderungen der Nekrose wurden vermerkt.

3.2.3 Volumenberechnung

Die Volumenbestimmung der durch die Laserung erzeugten Nekrosen erfolgte Näherungsweise unter Verwendung der Formel für Rotationsellipsoide:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \frac{l \cdot r^2}{8}$$

V steht für Volumen, l für axialen Durchmesser und r für den radialen Durchmesser [15].

3.2.4 Statistische Methoden

Bei den aus den Versuchen gewonnenen Daten wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes berechnet. Zur Signifikanzprüfung wurde der zweiseitige, unverbundene Students-T-Test verwendet. Als signifikant wurde ein Wert von $p < 0,05$ angesehen. [67,5]

4 Ergebnisse

4.1 Anteil der gewerteten Versuche

Die Durchführung der Laserinduzierten Thermotherapie an ex-vivo Rinderleber mit dem gespülten Mikrokatheter führte zu reproduzierbaren Ergebnissen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, mussten einige Versuche als Fehlversuche gewertet werden.

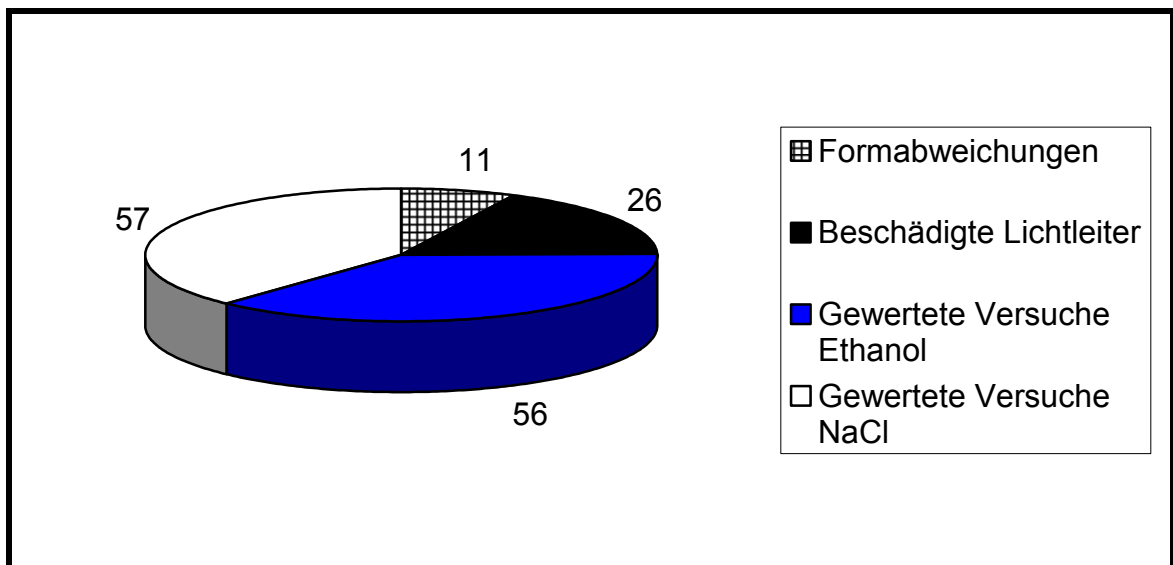


Abbildung 5: Verteilung der durchgeführten Versuche

Von den 150 durchgeführten Versuchen konnten 37 Versuche nicht in die Ausmessungswertung einbezogen werden. Bei 26 Versuchen kam es zu einer Beschädigung des Lichtleiters während der Versuche und bei elf Versuchen kam es zu starken Formabweichung des thermogeschädigten Gewebes. Von den 133 gewerteten Versuchen entfielen 57 auf die Kochsalzgruppe-Gruppe und 56 auf die Ethanolgruppe.

4.2 Darstellung der Gewebeablation

Bei der makroskopischen Betrachtung des ablatierten Rindergewebes konnten folgende Beobachtungen gemacht werden: Nach der Durchführung der Versuche war eine deutlich sichtbare Begrenzung des geschädigten Gewebes zu sehen. Das geschädigte Gewebe imponierte lehmgelb. Beim Großteil der

Versuche wurde eine gleichmäßige Ausbreitung des ablatierten Volumens um den Streukörper herum gefunden. Dieses typische Erscheinungsbild hatte annähernd die Form eines Rotationsellipsoids. Um den Stichkanal herum wurde eine häufig auftretende Karbonisation eines Teils des thermogeschädigten Gewebes beobachtet. Bei wenigen Versuchen (n=11) kam es zu Änderungen des gewohnten Erscheinungsbildes der Läsion. Ein Teil (n=4) dieser nicht gewerteten Versuche imponierte durch eine langgestreckte, diskontinuierliche Form der Nekrose. Bei diesen Versuchen lag die Katheterspitze in der Nähe großer luftgefüllter Gefäße. Der größere, aufgrund der Form nicht gewertete Anteil (n=7) betraf Versuche, bei denen die Katheterspitze zu dicht an der Außenfläche der Leber platziert war, und die Nekroseausbreitung in Ermangelung weiteren Rindergewebes begrenzt war.

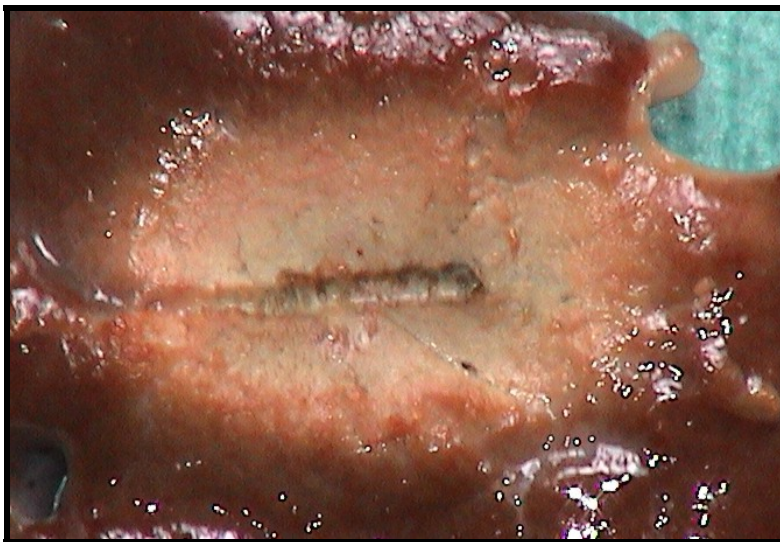


Abbildung 6: Das Photo zeigt eine typisch gleichmäßige Ablation ohne Karbonisation. Der Abdruck in der Mitte ist identisch mit der Lage der Katheterspitze.



Abbildung 7: Dieses Photo zeigt eine typisch gleichmäßige Ablation mit zentraler Karbonisation.

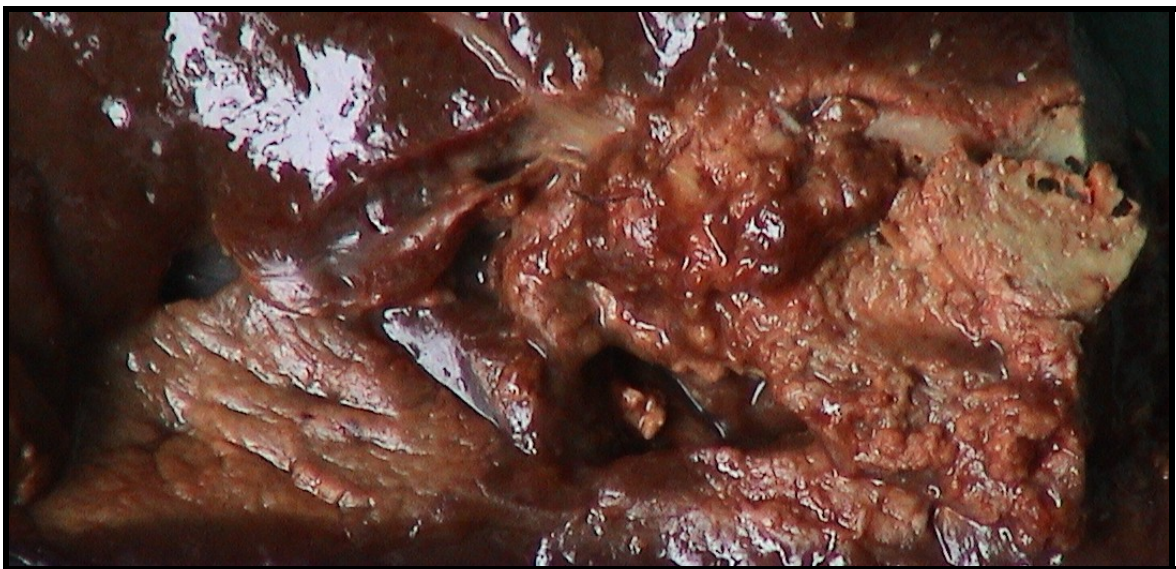


Abbildung 8: Die Nekrose bei diesem Versuch war diskontinuierlich, entlang eines Gefäßes und über sieben cm lang. Die Form geht vermutlich auf die Alkoholwirkung zurück. Der Versuch wurde nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Das verwendete Kühlmittel führte zu keiner primär sichtbaren Formveränderung des thermokoagulierten Gewebes.

4.3 Beschreibung der Nekroseausdehnung

4.3.1 Kühlmittel Kochsalzlösung

Bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h und der Verwendung von Kochsalz als Kühlmittel wurden 28 Versuche ausgewertet. Hierbei verteilten sich die Versuche auf drei Untergruppen: Acht Versuche wurden durchgeführt bei einer Laserenergie von 13500 Joule, zehn bei 11700 Joule und weitere zehn bei 9900 Joule.

Laserenergie [J]:	Breite [cm]:	Länge [cm]:	Volumen [cm ³]:
13500	2,39±0,09	4,28±0,16	12,94±1,17
11700	2,14±0,05	4,04±0,07	09,17±0,60
9900	2,25±0,04	3,53±0,06	09,06±0,43
Mittelwert:	2,26±0,06	3,95±0,09	10,39±0,73

Tabelle 8: Versuchsergebnisse bei Verwendung von Kochsalzlösung als Kühlmittel, bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h. Die Tabelle zeigt das jeweilige arithmetische Mittel der Breite, Länge und Volumen \pm Standardmessfehler des koagulierten Volumens, bei einer Laserenergie von 13500, 11700 und 9900 J.

Bei der herbeigeführten Nekrose wurde ein mittlerer radialer Durchmesser von 2,26 Zentimeter erzielt. Die mittlere Standardabweichung betrug 0,06. Der mittlere axiale Durchmesser betrug 3,95 Zentimeter und die mittlere Standardabweichung 0,09. Das Mittel des thermokoagulierten Volumens betrug 10,39 Kubikzentimeter mit einer mittleren Standardabweichung von 0,73.

Unter Verwendung von Kochsalzlösung als Kühlmittel und einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h wurden 29 Messungen in die Wertung einbezogen. Es waren neun Ergebnisse bei 14400 Joule, und jeweils zehn bei 12600 und 10800 Joule.

Laserenergie [J]:	Breite [cm]:	Länge [cm]:	Volumen [cm³]:
14400	2,57±0,05	4,01±0,07	13,58±0,63
12600	2,27±0,04	3,59±0,07	09,32±0,31
10800	2,24±0,11	3,81±0,09	09,26±0,93
Mittelwert:	2,36±0,09	3,80±0,13	10,27±1,09

Tabelle 9: Versuchsergebnisse bei Verwendung von Kochsalzlösung als Kühlmittel, bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h. Die Tabelle zeigt das jeweilige arithmetische Mittel der Breite, Länge und Volumen \pm Standardmessfehler des koagulierten Volumens, bei einer Laserenergie von 14400, 12600 und 10800 J.

Bei dem höheren Kühlmittelfluss von 90 ml/h hatte die Nekrose einen mittleren radialen Durchmesser von 2,36 Zentimeter, mit einer durchschnittlichen Standardabweichung von 0,21. Der axiale Durchmesser lag durchschnittlich bei 3,8 Zentimeter und hatte eine Standardabweichung von 0,24. Unter diesen Voraussetzungen lag das Volumen durchschnittlich bei 10,27 Kubikzentimeter und seine Standardabweichung bei 1,94.

4.3.2 Kühlmittel Ethanol

In der Vergleichsgruppe mit Ethanol 90 Prozent als Kühlmittel und einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h wurden 27 Versuche ausgewertet. Es wurden bei 13500 Joule acht Versuche gewertet, bei 11700 Joule waren es neun und bei 9900 Joule Laserenergie waren es zehn gewertete Versuche.

Unter diesen Versuchsbedingungen wurde ein mittlerer radialer Durchmesser von 2,29 Zentimeter erzielt und eine mittlere Standardabweichung von 0,09. Der axiale Durchmesser betrug im Mittel 4,26 Zentimeter. Die mittlere Standardabweichung der Länge war 0,13. Das mittlere arithmetische Mittel des thermogeschädigten Volumens betrug 11,18 Kubikzentimeter, mit einer mittleren Standardabweichung von 1,09.

Laserenergie [J]:	Breite [cm]:	Länge [cm]:	Volumen [cm ³]:
13500	2,31±0,09	4,41±0,16	12,58±1,20
11700	2,17±0,07	4,11±0,10	09,54±0,78
9900	2,38±0,10	4,25±0,13	11,42±1,28
Mittelwert:	2,29±0,09	4,26±0,13	11,18±1,09

Tabelle 10: Versuchsergebnisse bei Verwendung von Ethanol 90 Prozent als Kühlmittel, bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h. Die Tabelle zeigt das jeweilige arithmetische Mittel der Breite, Länge und Volumen ± Standardmessfehler des koagulierten Volumens, bei einer Laserenergie von 13500, 11700 und 9900 J.

Laserenergie [J]:	Breite [cm]:	Länge [cm]:	Volumen [cm ³]:
14400	2,59±0,06	4,61±0,24	15,65±1,40
12600	2,37±0,09	4,40±0,16	11,80±1,31
10800	2,38±0,07	4,52±0,16	12,69±1,00
Mittelwert:	2,45±0,07	4,51±0,19	13,38±1,24

Tabelle 11: Versuchsergebnisse bei Verwendung von Ethanol 90% als Kühlmittel, bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h. Die Tabelle zeigt das jeweilige arithmetische Mittel der Breite, Länge und Volumen ± Standardmessfehler des koagulierten Volumens, bei einer Laserenergie von 14400, 12600 und 10800 J.

Es wurden 29 Ergebnisse gemessen bei einem Fluss von 90 ml/h und dem Kühlmittel Ethanol. Diese Ergebnisse verteilten sich in drei Gruppen bei

unterschiedlicher Laserenergie. Bei 14400 Joule wurden neun Ergebnisse ausgemessen, bei 12600 Joule waren es zehn und bei 10800 waren es ebenfalls zehn.

2,45 Zentimeter mit einer Standardabweichung von 0,22 war der mittlere radiale Durchmesser, bei Verwendung von Ethanol als Kühlmittel und einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h. Der mittlere axiale Durchmesser war 4,51 Zentimeter, mit einer Standardabweichung von 0,42. Das mittlere abladierte Volumen hierbei betrug 12,38 Kubikzentimeter und hatte eine mittlere Standardabweichung von 3,83.

4.4 Nekroseausdehnung bei 45 und 90 ml/h

4.4.1 Radialer Durchmesser

Der radiale Durchmesser betrug im Mittel 2,3 Zentimeter. In keiner der Versuchsgruppen gab es einen relevanten Unterschied zwischen der Ethanolgruppe und der NaCl-Gruppe, weder bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h noch bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h.

Zusätzlich zeigt sich beim Vergleich der Versuchsgruppen, dass es beim arithmetischen Mittel der Breite keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wattstärke zwischen 11 Watt und 15 Watt zu geben scheint. Die Differenzen der Mittelwerte sind kaum größer als die geschätzte Messungenauigkeit von +/- einem Millimeter.

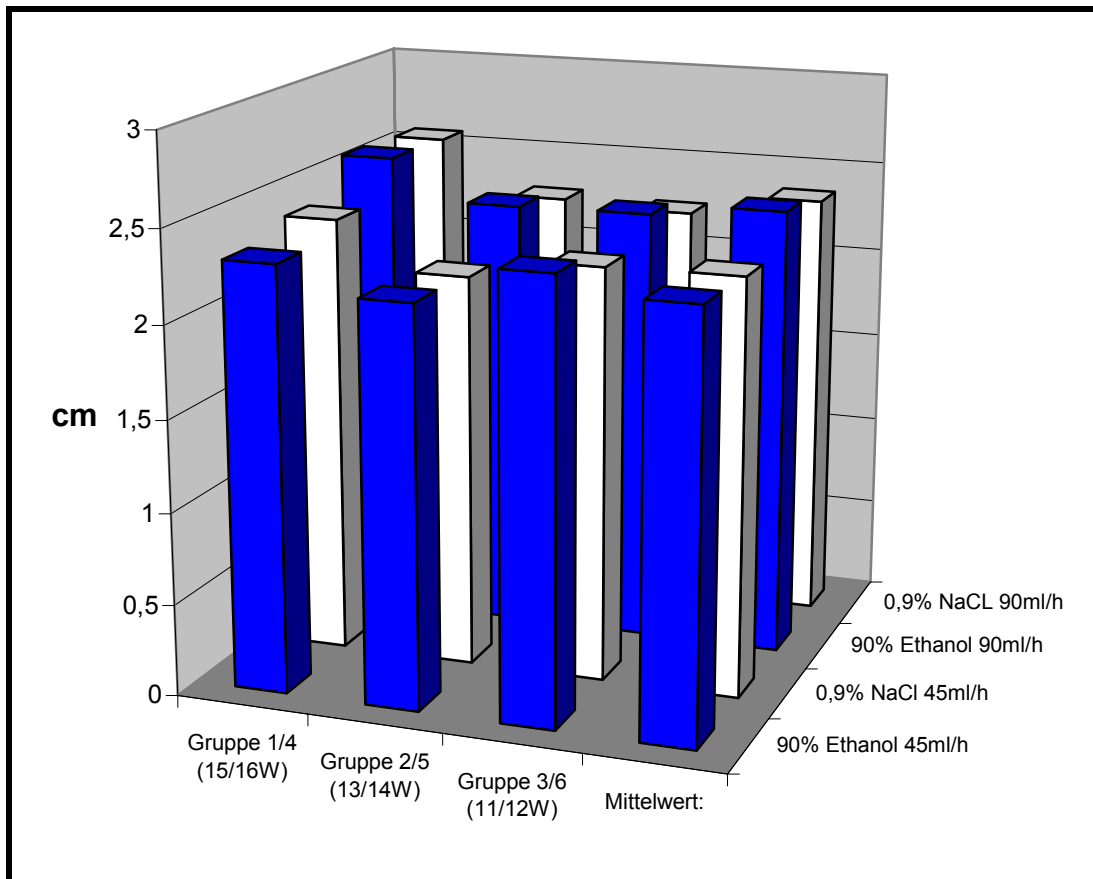


Abbildung 9: Vergleich des arithmetischen Mittels des radialen Durchmessers des koagulierten Volumens. Die blauen Balken stellen die Ergebnisse der Ethanolgruppen da, und die weißen Balken die der Kochsalzgruppen. Die vorderen beiden Balkenreihen stellen die Messungen der Gruppe 1 (15W), Gruppe 2 (13W) und Gruppe 3 (11W) da. Die hinteren beiden Balkenreihen geben die Ergebnisse der Gruppe 4 (16W), Gruppe 5 (14W) und Gruppe 6 (12W) wieder.

Alle Versuche Ergaben im mittleren arithmetischen Mittel des radialen Durchmessers ähnliche Ergebnisse. Die Abweichung von den durchschnittlichen 2,3 Zentimeter ist sehr gering.

Die mittlere Standardabweichung des radialen Durchmessers vergrößerte sich bei der Erhöhung des Kühlmittelflusses von 45 auf 90 ml/h deutlich. In der Kochsalzgruppe vergrößerte sie sich von 0,06 auf 0,21. Bei den Werten der Ethanolgruppe steigerte sie sich von 0,09 auf 0,22. Bei einem höheren Kühlmittelfluss vergrößert sich die Streubreite der Versuchsergebnisse.

	Students-T-Test:
0,9% NaCl vs. 90% Ethanol 45ml/h	0,919
0,9% NaCl vs. 90% Ethanol 90ml/h	0,183

Tabelle 12: Signifikanztestung des Unterschiedes des radialen Durchmessers des koagulierten Volumens, zwischen Ethanol und Kochsalzlösung als Kühlmittel, bei einem Fluss von 45 ml/h und 90 ml/h.

Die Signifikanztestung mit dem Students-T-Test hat ergeben, dass es hinsichtlich der Wahl des Kühlmittels keinen signifikanten Unterschied beim radialen Durchmesser gibt. Es ist aber ein leichter Trend zu einem signifikanten Unterschied bei dem höheren Kühlmittelfluss von 90 ml/h festzustellen.

4.4.2 Axialer Durchmesser

Der axiale Durchmesser betrug im Mittel 4,1 Zentimeter. Der Wert war abhängig sowohl vom Kühlmittel als auch vom Kühlmittelfluss. Eine Zunahme der Länge mit zunehmender Leistung war in dem gewählten Wattbereich nicht belegbar.

Der Vergleich der Ergebnisse der Versuche mit einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h hat ergeben, dass bei den Messungen der Ethanolgruppe mit 4,26 Zentimeter gegenüber den Werten der Kochsalzgruppe mit 3,95 Zentimeter, eine durchschnittlich drei Millimeter längere Nekrose gemessen wurde.

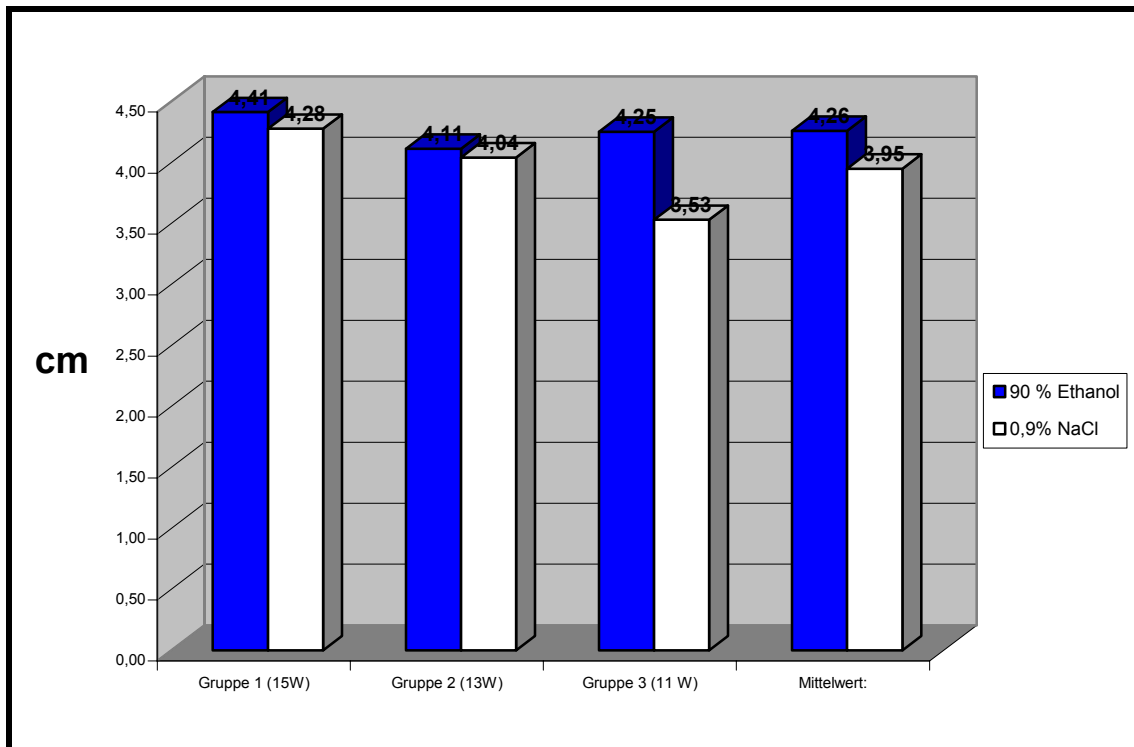


Abbildung 10: Vergleich des arithmetischen Mittels des axialen Durchmessers des koagulierten Volumens bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h. Die blauen Balken stellen die Ergebnisse der Ethanolgruppe dar und die weißen Balken die der Kochsalzgruppe.

Die Abbildung neun zeigt, dass der mittlere Längenunterschied auf den niedrigen Wert der Versuche mit Kochsalzlösung als Kühlmittel in Gruppe drei zurückzuführen ist. In Gruppe eins und zwei ist kein relevanter Längenunterschied zu erkennen. Bei dem Kühlmittelfluss von 45 ml/h über 15 Minuten flossen 11,25 Milliliter Ethanol in das Gewebe. Die Zufuhr von 11,25 Milliliter Ethanol reichte nicht aus, um unter diesen Versuchsbedingungen eine konstant statistisch signifikante Nekroseverlängerung zu bewirken.

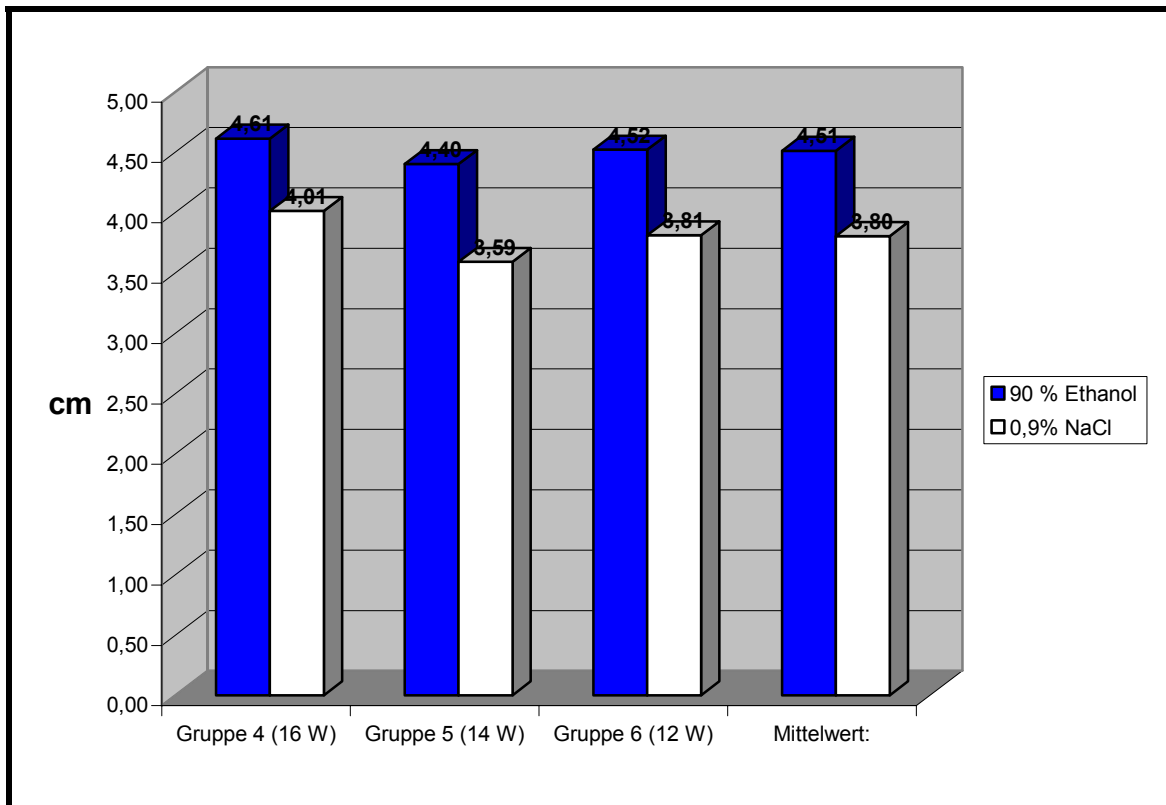


Abbildung 11: Vergleich des arithmetischen Mittels des axialen Durchmessers des koagulierten Volumens bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h. Die blauen Balken stellen die Ergebnisse der Ethanolgruppe dar und die weißen Balken die der Kochsalzgruppe.

Bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h flossen in 15 Minuten 22,5 Milliliter Ethanol in die Leber. Bei dieser Menge konnte eine kontinuierliche Verlängerung der Nekrose gegenüber den Kochsalzgruppen bewiesen werden. In den Ethanolgruppen war bei diesem Kühlmittelfluss die Nekrose mit durchschnittlich 4,5 Zentimeter Länge um sieben Millimeter länger als die durchschnittliche Nekrosenlänge in den Kochsalzgruppen, mit 3,8 Zentimeter.

Genau wie bei der mittleren Standardabweichung des radialen Durchmessers vergrößerte sich die Standardabweichung des axialen Durchmessers, bei Erhöhung des Kühlmittelflusses von 45 ml/h auf 90 ml/h deutlich.

	Students-T-Test:
0,9% NaCl vs. 90% Ethanol 45ml/h	0,005
0,9% NaCl vs. 90% Ethanol 90ml/h	<0,001

Tabelle 13: Signifikanztestung des Unterschiedes des axialen Durchmessers des koagulierten Volumens, zwischen Ethanol und Kochsalzlösung als Kühlmittel bei einem Fluss von 45 ml/h und 90 ml/h.

Die statistische Testung mit dem Students-T-Test hat ergeben, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Ethanol und Kochsalzlösung als Kühlmittel beim axialen Durchmesser gibt. Bei 90 ml/h Kühlmittelfluss zeigt sich diese Signifikanz sowohl bei der Testung der Gesamtergebnisse als auch bei der statistischen Einzelauswertung der Gruppen vier bis sechs. Bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h gibt es in den Gruppen eins und zwei keinen signifikanten Unterschied.

4.4.3 Vergleich des Volumens

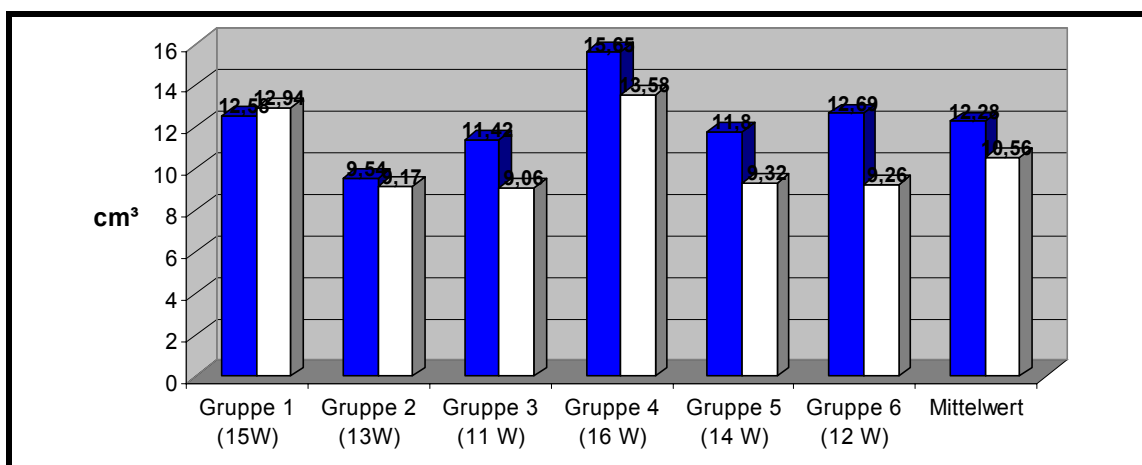


Abbildung 12: Vergleich des arithmetischen Mittels des Volumens. Die blauen Balken stellen die Ergebnisse der Ethanolgruppe da und die weißen Balken die der Kochsalzgruppe.

Im Mittel wurden in den Ethanolgruppen 12,28 Kubikzentimeter ablatiert. Dem gegenüber stand eine mittlere Ablation von 10,56 Kubikzentimeter in den Kochsalzgruppen. Größtes Gruppenergebnis waren 15,56 Kubikzentimeter bei der Verwendung von Ethanol als Kühlmittel und einer Laserleistung von 16 Watt.

4.5 Wirkung der Experimente auf das Material

Bei den durchgeführten Versuchen wurden 28 Lichtleiter beschädigt. 26 wurden hiervon während der Thermoablation verbraucht und zwei Lichtleiter wurden beim Herausschneiden der Nekrose mit dem Skalpell zerstört.

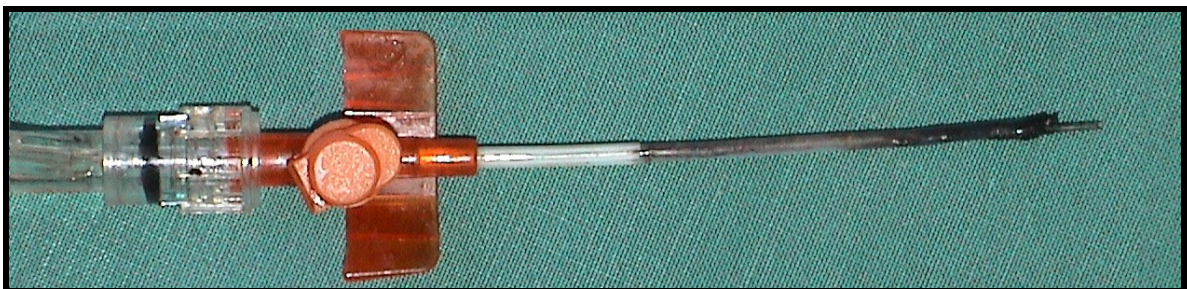


Abbildung 13: Das Photo zeigt einen Mikrokatheter mit karbonisierter und verkürzter Spitze. An der Spitze des Katheters kommt der karbonisierte Applikator zum Vorschein.

In den Kochsalzgruppen wurden bei 57 gewerteten Versuchen acht Lichtleiter beschädigt. Bei den Versuchen mit Ethanol als Kühlmittel wurden 56 Versuche gewertet und 18 Lichtleiter beschädigt. Durch die Verwendung von Ethanol als Kühlmittel gegenüber Kochsalzlösung als Kühlmittel verdoppelte sich die Häufigkeit von 12 Prozent auf 24 Prozent der nicht gewerteten Versuche in Folge eines beschädigten Lichtleiters. Bei allen Versuchen, bei denen der

Lichtleiter während der Thermoablation zerstört wurde, war der Mikrokatheter ebenfalls beschädigt.

	Ethanol 90%	NaCl 0,9%
Gruppe 1 (15W)	5	3
Gruppe 2 (13W)	2	1
Gruppe 3 (11W)	1	1
Gruppe 4 (16W)	4	1
Gruppe 5 (14W)	3	2
Gruppe 6 (12W)	3	0
Insgesamt:	18	8

Tabelle 14: Die Tabelle gibt die Anzahl beschädigter Lichtleiter bei den Versuchen an, aufgeschlüsselt nach applizierter Laserleistung und verwendeten Kühlmittel.

Die Ergebnisse der Gruppe eins zeichneten sich nicht nur durch die höhere Häufigkeit von beschädigten Lichtleitern aus, sondern ebenfalls durch die größte Anzahl an beschädigten Mikrokathetern. Bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h sind 13500 Joule die obere mögliche Belastungsgrenze unter diesen Versuchsbedingungen.

5 Diskussion

Seit einigen Jahren ist es evident, dass die Laserinduzierte Thermotherapie bei entsprechender Erfahrung und technischer Ausstattung ein sicheres und wirksames Verfahren zur lokalen Tumordestruktion ist [19, 62].

Zur optimierten Durchführung der Laser-induzierten Thermotherapie an malignen parenchymatösen Tumoren muss das verwendete Material mehreren Kriterien genügen. Das Ziel ist störungsfrei, komplikationsarm und kostengünstig in möglichst kurzer Zeit, wiederholbar möglichst angemessen große Volumen zu abladien. Um dieses Ziel zu erreichen braucht es den effektivsten Laser, die optimale Faser, das komplikationsarme und sichere Punktions- und Kühlsystem, das adäquate Kühlmittel, den richtigen Kühlmittelfluss, das Wissen über Ablationsvolumen und die Grenzen der Belastbarkeit dieses Systems.

5.1 Überlebensraten im Vergleich

Die chirurgische Resektion ist der Goldstandard der Therapie. Poon et al. haben in einer prospektiven Studie mit 377 Patienten beim HCC nach vollständiger chirurgischer Resektion eine Fünf-Jahre-Überlebensrate von 50 Prozent erzielt. Unbehandelt liegt die Mortalität des HCC drei Jahre nach Diagnosestellung bei 100 Prozent [16, 42, 52, 58, 70].

Patienten mit nicht chirurgisch therapierbaren Lebermetastasen haben ohne den Einsatz von Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von sechs Monaten. Die Voraussetzung für die mit kurativer Zielsetzung durchgeführte Resektion von Lebermetastasen ist die komplette Entfernung des Primärtumors. Bei 10 bis 20 Prozent dieser Fälle ist laut Junginger et al. die operative Entfernung von Lebermetastasen beim Kolonkarzinom möglich. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bewegt sich dann zwischen 20 und 40 Prozent [20, 27].

Mittlerweile liegen einige Studien zu Überlebensraten von Patienten, bei denen ein maligner Lebertumor vorliegt und welche mit der Laser-induzierten Thermotherapie behandelt wurden. In einer 2004 veröffentlichten Studie, unter Einschluss von 603 Patienten, wurde von Vogl et al. eine Fünf-Jahres-

Überlebensrate von 37 Prozent bei der Therapie von Patienten mit Lebermetastasen, welche von einem Kolonkarzinom ausgegangen waren, berichtet [64].

Zum Einsatz der LITT beim HCC liegen bisher ausschließlich Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen vor. Eichler erreichte unter der Verwendung der LITT bei einer 39 Patienten mit HCC umfassenden Studie eine mittlere Überlebensrate von 4,4 Jahren. Ob diese Ergebnisse repräsentativ sind, werden Studien mit größeren Patientenkollektiven in der Zukunft zeigen [14].

In einer 105 Patienten umfassenden prospektiven Studie zeigten Lencioni et al. eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 32 Prozent bei Patienten mit HCC, die durch PEI behandelt wurden. Diese Studie war auf Patienten beschränkt mit einer HCC-Läsion von drei bis fünf Zentimeter Durchmesser oder mit drei HCC-Läsionen bis jeweils drei Zentimeter Durchmesser [29].

In einer Studie einer italienischen Forschergruppe wurde eine inhomogene Verteilung des Alkohols beim Einsatz der PEI an Lebermetastasen gezeigt. Livraghi et al. konnte bei einer 30 Patienten umfassenden Studie nur eine geringe lokale Ansprechrage erreichen [32, 30].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die LITT tendenziell ähnliche Überlebensraten leistet, wie die chirurgische Resektion. Kritisch muss hierzu angemerkt werden, dass bei den Studien unterschiedliche Patientenkollektive therapiert wurden und unterschiedliche Gütekriterien verwendet wurden. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für die Durchführung einer randomisierten, prospektiven Multi-Center Studie, um die Effektivität der verschiedenen Therapiemöglichkeiten auf höchstem Niveau zu überprüfen.

5.2 Gekühlte Applikatoren und Kathetersysteme

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz gekühlter Applikatoren eine Steigerung der Ablationsvolumina möglich ist. Es stehen vor allem zwei gekühlte Kathetersysteme zur Verfügung: Das *Somatex-Powersystem* und der hier verwendete Mikrokatheter der *Firma Trumpf-Medizinsysteme*. Das Powersystem zeichnet sich durch einen größeren Durchmesser und eine intern zirkulierende Kühlung aus. Der Mikrokatheter hat einen kleineren Durchmesser und eine ins Zielgewebe geleitete Kühlung.

Kathetersystem:	Mikrokatheter	Powersystem
Außendurchmesser [F]:	5,5 (1,8 mm)	9 (2,9 mm)
Max. Belastbarkeit:	5 W/cm Applikatorlänge	10 W/cm Applikatorlänge

Tabelle 15: Technische Daten Mikrokatheter und Powersystem im Vergleich

Vorteil des Mikrokatheters ist die volle MRT-Kompatibilität. Beim Powersystem ist die Punktion des Tumors außerhalb des MRT entweder unter sonographischer oder unter CT-Kontrolle notwendig. Beim Transport zum MRT entstehen somit unnötige potentielle Fehlerquellen, wie zum Beispiel die Dislokation des Katheters beim Transport. Vorteil der Punktion im CT oder unter Ultraschallkontrolle ist der bessere räumliche Zugang zum Patienten. Das MRT spielt eine zentrale Rolle bei der LITT, weil der klinische Erfolg von der genauen Positionierung des Applikators im Zentrum des Tumors und eines optimalen Online-Monitoring der Wärmeausbreitung im Gewebe abhängt. Hierfür sind einige speziell thermosensitive MRT-Sequenzen entwickelt worden, welche die Magnetresonanztomometrie verbessert haben. [44, 55, 56, 61]

Der kleinere Katheterdurchmesser führt zu einer geringeren Traumatisierung des Gewebes bei der Punktion und zu einem empirisch eventuell kleineren Risiko der iatrogenen Metastasenaussaat. Beim Powersystem ist der Vorteil größere Volumen thermoabladien zu können. Durch eine Veränderung der Form der Katheterspitze von spitz zu rund konnte, der hinter der Spitze befindliche Ablationstotraum verkleinert werden [44, 43].

Beim Katheter-Powersystem von *Somatex* wurde bisher Kochsalzlösung als Kühlflüssigkeit eingesetzt. Bei diesem System war Kochsalzlösung adäquat um den gewünschten Kühleffekt zu erreichen. Der zirkulierende Kühlmittelfluss wird bei den verschiedenen Autoren mit 60 ml/min bis 80 ml/min angegeben.

Mit der Entwicklung des Minikatheters besteht erstmals die Möglichkeit infolge der Flüssigkeitsableitung ins Gewebe den tumorschädigenden Eigeneffekt der Kühlflüssigkeit zu nutzen. Die tumorschädigende Wirkung von Mitteln wie hochprozentigem Ethanol, Säure und Chemotherapeutikern sind seit langer

Zeit bekannt. Besonders die Perkutane Ethanolinjektion ist ein anerkanntes Verfahren zur Therapie des Hepatozellulären Karzinoms. In dieser Arbeit wurde versucht mit der Verwendung von Ethanol als Kühlmittel bei der LITT, Synergieeffekte zur effektiveren Gewebeablation zu nutzen. Die zellschädigende Wirkung des Ethanols konnte am ex-vivo Gewebe gezeigt werden.

Die hier verwendeten Kühlmittelflussraten orientierten sich an dem Kühlmittelfluss von 45 ml/h, welcher sich im klinischen Alltag bewährt hat. Eine Absenkung unter die Kühlmittelflussrate von 45 ml/h hätte den gewebescheidenden Effekt des Ethanols weiter vermindert und die Anzahl der thermisch geschädigten Lichtleiter im Bereich der höheren Laserleistung erhöht. Um einen sichtbaren Vergleich zu erreichen, wurde die Kühlmittelflussrate auf 90 ml/h verdoppelt. Eine weitere Steigerung der Kühlmittelflussrate erschien bei der Planung der Versuche nicht sinnvoll, weil dadurch die Ablationsleistung des Lasers zu sehr vermindert worden wäre.

Bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h wurde in der Ethanolgruppe eine signifikant längere Nekrose erzielt als in der Vergleichsgruppe mit Kochsalzlösung. Diese Verlängerung der Nekrose kann von Vorteil sein, wenn das Zielvolumen im Bereich größerer Gefäße liegt. Bei der LITT kommt es in Folge des Wärmeabtransportes durch den Blutfluss in größeren Gefäßen zu einer Autoprotektion des umliegenden Gewebes. Die Wirkung vom Ethanol auf das Gewebe ist von dieser Autoprotektion vermutlich nicht betroffen. Einschränkend muss gesagt werden, das Zielvolumen bei der LITT sind in der Regel Lebermetastasen. Lebermetastasen weisen häufig eine höhere Gewebedichte als das umliegende Gewebe auf, was die Ursache dafür ist, dass es zu einer unregelmäßigen Anreicherung der Flüssigkeit im Gewebe kommt. Aufgrund dieser unregelmäßigen Anreicherung in Lebermetastasen, gelingt es mit diesem Verfahren häufig nicht, den kompletten Tumor zu zerstören. Infolge dieser Tatsache hat sich die Ethanolinjektion bei Lebermetastasen bis jetzt nicht als allgemeines Therapieprinzip durchsetzen können. Der gegenteilige Effekt tritt beim Hepatozellulären Karzinom auf, weil dieses in der Regel durch eine geringere Gewebedichte imponiert als das umliegende Gewebe. Durch die geringere Gewebedichte verteilt sich der Ethanol gezielt im Tumorgewebe, was

häufig zu einer kompletten Destruktion des Karzinoms führt. So scheint die LITT mit Verwendung von Ethanol als Kühlmittel beim HCC in der Nähe größerer Gefäße bei fehlender Resektionsmöglichkeit unter diesen Gesichtspunkten, eine optionale therapeutische Möglichkeit. Ein klinischer Einsatz ist aufgrund der in dieser Arbeit belegten höheren Anzahl beschädigter Lichtleiter zurzeit nicht zu befürworten. Vor dem klinischen Einsatz sollten Lichtleiter entwickelt werden, die nicht durch die Verwendung von Ethanol beschädigt werden [30, 32].

Bei Vergleichsstudien zwischen Radiofrequenz Thermoablation (RFA) und Perkutaner Ethanolinjektion (PEI) konnte gezeigt werden, dass mit der RFA eine höhere Tumorkontrollrate erzielt werden konnte und durchschnittlich längere Überlebenszeiten bewirkt wurden. Weiterer Vorteil der RFA ist die Möglichkeit des Therapieerfolgs bei einem einmaligen Eingriff, während die Alkoholinjektion auf durchschnittlich sechs bis acht Sitzungen angewiesen ist, was zu einer zusätzlichen Belastung des Patienten führt. Weiterhin wird die PEI in der Regel nur bei Tumoren mit einem Durchmesser kleiner drei Zentimeter eingesetzt, während die RFA auch bei Tumoren mit einem Durchmesser bis zu fünf Zentimeter eingesetzt werden kann. In Folge ihres ähnlichen lokalablativen Charakters werden die therapeutischen Möglichkeiten von RFA und LITT als sehr ähnlich eingeschätzt. Die LITT wurde bisher nur bei sehr kleinen Fallzahlen von Patienten mit HCC durchgeführt [57, 59, 63].

5.3 Ex-vivo Ablationsvolumina

Das Volumen als errechnete Größe spiegelt beim Vergleich zwischen den Ergebnissen, bei denen Kochsalz als Kühlmittel verwendet wurde und bei denen Ethanol als Kühlmittel verwendet wurde, vor allem den Längenunterschied wieder. Das Volumen wurde im Ergebnisteil beschrieben, weil in der Literatur häufig nur Volumenangaben gemacht werden und so die Vergleichbarkeit erst möglich wird.

Der Vergleich der erzielten Nekrosegrößen dieser Studie mit anderen Autoren gestaltet sich schwierig, weil es sehr wenige Daten bei einem vergleichbaren Versuchsaufbau gibt. In den bisherigen Veröffentlichungen sind in der Regel nur wenige ex-vivo Versuche beschrieben. Bei diesen wenigen Versuchen wurden

zudem der Kühlmittelfluss, die Laserbetriebsdauer und die Laserleistung variiert. Sicher gesagt werden kann nach der Auswertung verschiedener Studien, dass die gekühlten Kathetersysteme deutlich größere Nekrosen als die nicht gekühlten ermöglichen. Zudem zeichnet sich ab, dass das Powersystem mit höherer Wattzahl betrieben werden kann und größere Ablationsvolumen ermöglicht als das gekühlte Mikrokathetersystem. Bremer et al. beschrieben in einer ex-vivo Studie, unter der Verwendung eines ungekühlten Diffusor-Tip Applikators mit 20 Millimeter Abstrahllänge, bei sieben Watt Laserenergie bis zu zehn Minuten ein Ablationsvolumen von 2,1 Kubikzentimeter. Bei der gleichen Versuchsanordnung, nur mit Diffusor-Tip Applikatoren mit fünf und zehn Millimeter Abstrahllänge, erreichten sie gering größere Volumina. Albrecht et al. beschrieben bei mit Bremer vergleichbar durchgeführten Versuchen, bei sechs Watt und über einen Zeitraum von 14 Minuten ein mehr als dreimal so großes Ablationsvolumen von 7,6 Kubikzentimetern [1, 10].

Daten über ex-vivo Versuche mit dem gekühlten Mikrokatheter liegen vor von N. Hosten und R. Puls. In den beiden Studien wurde Kochsalzlösung als Kühlmittel verwendet. Während bei Hosten der Kühlmittelfluss auf 45 ml/h festgelegt war, wurde er bei Puls variiert zwischen 15 und 90 ml/h. Beide verwendeten einen Diffusor-Tip Applikator mit einer Abstrahllänge von 30 Millimeter. Hosten verwendete eine konstante Laserenergie von 15 Watt, bei Puls wurde zwischen 8 und 17 Watt gewechselt. Beide Autoren erzielten ziemlich genau ein mittleres Ablationsvolumina von 24 Kubikzentimeter [23, 44]. Größtes Gruppenergebnis bei dieser Studie unter der Verwendung von Kochsalzlösung als Kühlmittel, war bei einem Fluss von 90 ml/h und 16 Watt Laserenergie das durchschnittlich abladierte Volumen von 13,6 Kubikzentimetern. Die Vergleichbarkeit ist durch die große Breite der Versuchsvoraussetzungen, insbesondere die Variation der verschiedenen kommerziellen Diffusor-Tip-Applikator-Systeme und die unterschiedliche Versuchsanzahl stark eingeschränkt. Es ist jedoch anzunehmen, dass die im ex-vivo Bereich zu erzielenden durchschnittlichen Ablationsvolumina stärker von den unterschiedlichen Diffusor-Tip-Applikatoren abhängen, als bisher in der Literatur beschrieben. Außerdem besteht in vivo eine höhere Wärmekonvektion die sich offensichtlich günstig auf die zu erzielenden Nekrosevolumina auswirkt.

Einen deutlichen Hinweis für diese Annahme gibt eine Studie von Pech et al. bei der mit dem Powersystem und einer Laserenergie von 25 Watt über 20 Minuten, abhängig von der Verwendung von Diffusor-Tip Applikatoren unterschiedlicher Hersteller, durchschnittliche Ablationsvolumina zwischen 17 und 28,5 Kubikzentimetern erzielt wurden. Der in dieser Studie verwendete Dornier Diffusor-Tip H-6111-T3 zeigte mit 17 Kubikzentimetern die geringste Ablationsleistung der getesteten Applikatoren. Einschränkend muss zu der Pech Studie gesagt werden, dass es sich pro Applikator jeweils nur um zwei Versuche handelte. Hosten et al. haben in einer Studie unter Verwendung des Powersystems, bei 30 Watt Laserenergie über 20 Minuten eine durchschnittliches Ablationsvolumen von 29 Kubikzentimetern erzielt und entsprechen damit den oberen Ergebnissen der Studie von Pech et al. [23, 40].

5.4 Komplikationen

In Frankfurt am Main wurde in einer Studie die Komplikationshäufigkeit bei der LITT untersucht. Bei 899 Patienten wurden hierbei 2520 maligne Lebertumoren thermokoaguliert. Der Autor unterteilt die aufgetretenen Komplikationen in Haupt- und Nebekomplikationen. Hauptkomplikationen waren drei Todesfälle (0,1%) innerhalb von 30 Tagen, 16 Pleuraergüsse (0,8%) mit Punktionsnotwendigkeit, drei Lebersegmentinfarkte (0,1%), 15 Leberabszesse (0,7%) welche punktiert werden mussten, vier Gallengangsverletzungen (0,1%) und eine Blutung (0,05%) welche transfusionsbedürftig wurde. Als Nebekomplikationen wurden 710 Fälle von postinterventionellem Fieber(33,3%), 155 weitere Pleuraergüsse (7,3%), 69 subkapsuläre Hämatome (3,2%), 24 subkutane Hämatome (1,1%), zwei Blutungen(0,1%) und sieben Pneumothorax(0,3%) gewertet. Verglichen mit der chirurgischen Leberteilresektion kann man die Häufigkeit der schweren Komplikationen als niedrig bezeichnen. In verschiedenen Studien wurden bei der chirurgischen Resektion interventionsassoziierte Mortalitätsraten zwischen 5 und 16 Prozent festgestellt [36, 37, 50, 65].

Die in dieser Arbeit festgestellte Verdopplung der beschädigten Lichtleiter, bei Verwendung von Ethanol als Kühlmittel, würde vermutlich nicht zu einer Steigerung der Hauptkomplikationen führen. Die relativ hohe Anzahl von

destruierten Lichtleitern ist unter anderem darauf zurück zu führen, dass die Lichtleiter aus ökonomischen Gründen so lange verwendet wurden, bis sie für einen weiteren Versuch nicht mehr zu gebrauchen waren. Die Problematik bei der steigenden Anzahl beschädigter Lichtleiter durch die Verwendung von Ethanol als Kühlmittel ist, dass die Beschädigung eintritt bevor der Tumor komplett abladiert ist. Dieses würde zu der Notwendigkeit führen die Intervention zu wiederholen, womit sich die Komplikationen durch den Sekundäreingriff erhöhen würden.

5.5 Bedeutung für die Klinik

Ziel dieser experimentellen Studie war es durch den Einsatz von Ethanol als Kühlmittel die Ablationsleistung der LITT zu erhöhen. Die LITT ist ein sicheres Verfahren zur Tumorablation, und Ethanol wird seit langer Zeit in der Therapie maligner Tumoren eingesetzt [55, 32].

Für die klinische Anwendung ist der höhere Kühlmittelfluss von 90 ml/h zu empfehlen, weil die Signifikanz des Unterschiedes des axialen Durchmessers bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h zwischen Ethanol und Kochsalzlösung als Kühlmittel auf den deutlichen Unterschied in Gruppe drei zurückzuführen ist. Die Signifikanz lässt sich im Gegensatz zum Kühlmittelfluss von 90 ml/h nicht kontinuierlich in den Einzelgruppen nachweisen. Es besteht die Möglichkeit eines Messfehlers in Gruppe drei.

Der mögliche klinische Erfolg der Kombination beider Methoden muss bei der derzeitigen Entwicklung der technischen Vorraussetzungen kritisch bewertet werden. Durch die Entwicklung neuer alkoholresistenter Applikatoren könnten die Synergieeffekte von LITT und PEI zum Wohle des Patienten eingesetzt werden.

6 Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war die Effizienzsteigerung der Laser-induzierten Thermotherapie durch Variation des Kühlmediums und des Spülmittelflusses.

Methode: Die LITT wurde experimentell an 15 ex-vivo Rinderlebern unter der Verwendung von 90% Ethanol oder 0,9% NaCL als Kühlmedium durchgeführt. Es wurden bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h Versuche bei 11, 13 , 15 Watt sowie bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h Versuche bei 12 , 14 und 16 Watt ausgewertet.

Ergebnis: Es konnte festgestellt werden, dass der radiale Durchmesser der induzierten Läsion durchschnittlich bei 2,3 Zentimeter lag und weder das Kühlmittel noch der Kühlmittelfluss zu einer relevanten Veränderung führte. Bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h wurde in der Kochsalz-Gruppe ein axialer Durchmesser von vier Zentimeter gemessen. Unter der Verwendung von Ethanol konnte bei diesem Kühlmittelfluss keine kontinuierliche signifikante Verlängerung gemessen werden. Bei einem Kühlmittelfluss von 90 ml/h wurde in der Kochsalzgruppe-Gruppe ein mittlerer axialer Radius von 3,8 Zentimeter gemessen, durch den Einsatz von Ethanol konnte eine signifikante Verlängerung von 7 Millimeter auf 4,5 Zentimeter festgestellt werden. In der Gruppe der Ethanol-gespülten Applikatoren verdoppelte sich die Zahl der beschädigten Lichtleiter von 12 auf 24 Prozent.

Bewertung: Die Versuche am ex-vivo Gewebe haben sich als geeignet heraus gestellt, um die Unterschiede zwischen Ethanol und Kochsalzlösung als Kühlmedien zu untersuchen. Durch die Verwendung von Ethanol wurde eine statistisch signifikante Vergrößerung der Ablationslänge ex-vivo erzielt. Aufgrund der erhöhten Destruktionsrate der Fasern ist jedoch vor einem klinischen Einsatz eine Verbesserung der Ethanolresistenz der Applikatoren anzustreben.

7 Literaturliste

- 1 Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ Laserinduzierte Thermotherapie: Technische Voraussetzungen zur Behandlung maligner Lebertumoren. Chirurg (1998) 69:930-937
- 2 Anthony PP, Scheuer PJ Pathology of the liver. (3) Edinburgh Churchill-Livingstone (1994) 635-711
- 3 Aronoff BL Lasers: Reflection on their evolution. J Surg Onc (1997) 64:84-92
- 4 Baenkler HW, Klingmüller D, Rudolf G, et al. Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen. (Sonderausgabe) Stuttgart Thieme (2001) 1161-1163, 1171-1174
- 5 Bender R, Lange S, Ziegler A Wichtige Signifikanztests. Deutsche Medizinische Wochenschrift (2002) 127:T1-T3
- 6 Berman MA, Burnham JA, Shehan DG Fibrolamellar carcinoma of the liver: An immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. Hum Pathol (1988) 19:784-794
- 7 Bockmühl U, Knobber D, Vogl T, Mack M Use of MR-controlled laser-induced thermotherapy in recurrent squamous epithelial carcinoma of the head-neck area. Laryngoorhinootologie (1996) 10:597-601
- 8 Börner A Dissertation: Einfluß der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) auf residuales Tumorgewebe im Vergleich zur Leberresektion. Freie Universität Berlin (2000)
- 9 Bown SG Phototherapy of tumors. World J Surg (1983) 7:700-709
- 10 Bremer C, Kreft G, Roggan A, et al. Ex vivo evaluation of novel miniturized laser-induced interstitial thermotherapy applicators for effective small-volume tissue ablation. Invest Radiol (2001) 36:327-334
- 11 Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002- Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. (3) München, Bern, Wien, New York W. Zuckschwerdt Verlag (2002) 203-215
- 12 Di Misceglie AM Hepatocellular carcinoma. Ann Int Med (1988) 108:390-401

- 13 Eggel H Über das primäre Karzinom der Leber. Beitr Pathol Anat Allg Pathol (1901) 30:506-604
- 14 Eichler K, Mack MG, Straub R, et al. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT). Radiologe (2001) 41:915-922
- 15 Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Müller FP, Schoepp C, Verreet PR Laser-Induced Interstitial Thermotherapy of Liver Metastases in an Interventional 0.5 Tesla MRI System: Technique and First Clinical Experiences. J Magn Reson Imaging (2001) 13:729-737
- 16 Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. Ann Surg (1999) 229:790-800
- 17 Francis IR, Agha FP, Thompson NW, Keren DF Fibrolamellar hepatocarcinoma: Clinical, radiologic and pathologic features. Gastrointest Radiol (1986) 11:67-72
- 18 Frank F, Hessel S Technische Voraussetzungen für die interstitielle Thermotherapie mit dem Nd:YAG Laser. Lasermedizin (1990) 10:36-42
- 19 Fuchs B, Philipp C, Berlien HP Laser procedures for tumour ablation and destruction. Min Invas Ther & Allied Technol (1998) 6:489-494
- 20 Gerbes AL, Helmberger T, et al. Manual Gastrointestinale Tumoren. München Tumorzentrum München (2001) 147- 165
- 21 Germer CT, Albrecht D, Isbert C, Ritz J, et al. Diffusing fiber tip for the minimal-invasive treatment of liver tumours by interstitial laser coagulation (ILC): an experimental ex-vivo study. Laser Med Science (1997) 21:198-205
- 22 Germer CT, Roggan A, Ritz JP, et al. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and metastases in the near infra red spectrum. Laser Surg Med (1998) 23:194-203
- 23 Hosten N, Stier A, Weigel C, Kirsch M, Puls R, Nerger J, Jahn D, Stroszczyński C, Heidecke CD, Speck U Laser induzierte Thermotherapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. Fortschr Röntgenstr (2003) 175:393-400

- 24 IARCEurocan 98: Cancer incidence, mortality, prevalence Europe. (1999)
Lyon IARCpress
- 25 IARCGlobocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
(2001) Lyon IARCpress
- 26 Jaques SL Laser-tissue interactions. Photochemical, photothermal, and
photomechanical. Surg Clin North Am (1992) 72:531-536
- 27 Junginger T, Kneist W, Seifert JK Chirurgische Therapie von
Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Zentralbl Chir (2003) 128:911-
919
- 28 Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakomoto Y, Yamamoto
J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Genetic and histological
assesment of surgical margins in resected liver metastases from
colorectal carcinoma. Arch Surg (2002) 137:833-840
- 29 Lencioni R, Bartozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellulär
carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic
factors in 105 Western patients. Cancer (1995) 76:1737-1746
- 30 Lencioni R, Paolucci A, Moretti M, et al. Combined transcatheter arterial
chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment
of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term
survival-rate. Eur Radiol (1998) 8:439-451
- 31 Lencioni RA, Allgaier HP, Cloni D, et al. Small hepatcellular carcinoma in
cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequenzy thermal ablation
versus percutaneous ethanol injection. Radiology (2003) 228:235-240
- 32 Livraghi T Ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of
hepatic tumours and metastases. Z Gastroenterol (1993) 31:260-268
- 33 Matthewson K, Colderidge-Smith P, Sullivan JP, Northfield TC, Bown SG
Biological effects of intrahepatic Nd:YAG laser photocoagulation in rats.
Gastroentorology (1987) 93:550-559
- 34 Muralidharan V, Christophi C Interstitial laser thermotherapy in the treatment
of colorectal liver metastases. J Surg Oncology (2001) 76:73-81
- 35 Nolsoe CP, Torp-Peterson S, Burcharth F, Horn T, et al. Interstitial
hyperthermia of colorectal liver metastases wit a us-guided Nd-YAG

- Laser with a diffusor tip: A pilot clinical study. *Radiology* (1993) 187: 333-342
- 36 Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic score system to improve case selection, based on 1,568 patients- Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* (1996) 77:1254-1262
 - 37 Ohlsson B, Stenraum U, Tranberg KG Resection of colorectal liver metastasis: 25 years experience. *World J Surg* (1998) 22:268-276
 - 38 Okuda K Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* (1992) 15:948-963
 - 39 Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* (1985) 56:918-928
 - 40 Pech M, Werk M, Beck A, Stohlmann A, Ricke J Systemkonstanz und Energieverteilung bei Laser-induzierter interstitieller Thermotherapie (LITT). *Fortschr Röntgenstr* (2002) 174:754-760
 - 41 Pelz J Dissertation: Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) zur Behandlung von Lebermetastasen- Kombination mit Varianten der selektiven/passageren Gefäßokklusion der Leber. Freie Universität Berlin (2002)
 - 42 Poon RTP, Fan ST, Lo CM et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma. A prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* (2001) 234:63-70
 - 43 Puls R, Hosten N, Stroszczyński C, Kreißig R, Gaffke G, Felix R Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT):Anwendung runder und spitzer Laserapplikatorsysteme- erste Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* (2001) 173:263-265
 - 44 Puls R, Stroszczyński C, Gaffke G, Hosten N, Felix R, Speck U Laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: MR-guided percutaneous insertion of an MRI- compatible irrigated microcatheter system using a closed high-field unit. *J Magn Reson Imaging* (2003) 17:663-670
 - 45 Riede UN, Schaefer HE, et al. Allgemeine und spezielle Pathologie (4)

- Stuttgart, New York Thieme (1999) 742-785
- 46 Ritz JP, Roggan A, Isbert C, Müller G, Buhr HJ, Germer CT Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm. *Las Surg Med* (2001) 29:205-212
 - 47 Ruers T, Bleichrodt RP Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Europ J Cancer* (2002) 38:1023-1033
 - 48 Sasson AR, Sirgurdson ER Surgical treatment of liver metastases. *Seminars Oncol* (2002) 29:107-118
 - 49 Schalow AL, Townes CH Infrared and optical Lasers. *Physical Rev* (1958) 112
 - 50 Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases: gold standard for solitary and completely resectable lesions. *Swiss Surg* (1996) 4(suppl) 4-17
 - 51 Sobin LH, Wittekind C UICC: TNM Classification of malignant tumors (6) New York Wiley-Lyss (2002)
 - 52 Spangenberg HC, Zuber-Jerger I, Mohr L, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* (2004) 129:368-372
 - 53 Speck U, Stroszczyński C, Puls P, Gaffke G, Hosten N, Felix R Ein miniaturisiertes Gewebezugangssystem: In vitro-Charakterisierung für die Laser-induzierte Thermotherapie. *Fortschr Röntgenstr* (2002) 174:303-306
 - 54 Steger AC, Lees WR, Shorvon P, Walmsley K, Bown SG Multiple low-power interstitial laser hyperthermia studies in the normal liver. *Br J Surg* (1992) 79:139-146
 - 55 Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenberger P, Felix R Aktueller Stand und Entwicklungen der Laserablation in der Tumorthherapie. *Radiologie* (2004) 44:320-329
 - 56 Stroszczyński C, Gretchel S, Gaffke G, Puls R, Kretschmar A, Hosten N, Schlag PM, Felix R Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) bei malignen Lebertumoren: Einsatz der Sonographie zur Katheterplatzierung und Prozessbeobachtung. *Ultraschall in Med* (2002) 23:163-167

- 57 Sturm JW, Keese MA, Bönninghoff RG, Wüstner M, Post S Lokal ablativ
Therapien des hepatozellulären Karzinoms. *Onkologie* (2001) 24:
(suppl5) 35-45
- 58 Tacke J Perkutane Radiofrequenzablation- klinische Indikation und
Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* (2003) 175:156-168
- 59 Usatoff V, Habib NA Update of laser-induced thermotherapy for liver
tumours. *Hepatogastroenterology* (2001) 48:330-332
- 60 Vogl T, Mack M, Straub R, Zangos S, Woitaschek D, Eichler K, Engelmann
K Thermische Ablation von Lebermetastasen- Aktueller Stand und
Perspektiven. *Radiologe* (2001) 41:49-55
- 61 Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R Percutaneous MRI-guided
laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal
cancer. *Lancet* (1997) 350:29-36
- 62 Vogl TJ, Müller P, Hirsch H, Philipp C, Hammerstingl R, Böttcher H, Riess H,
Beuthin J, Felix R Laser-induced thermotherapy of liver metastases with
MRI control: Prospective results of an optimized therapy procedure.
Radiologie (1995) 35:188-199
- 63 Vogl TJ, Müller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P
Therapiemöglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen:
Perkutane radiologische Intervention. *Chirurg* (1999) 70:133-140
- 64 Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Colorectal carcinoma metastases in liver:
Laser- induced interstitial thermotherapy- local tumor control rate and
survival data. *Radiology* (2004) 230:450-458
- 65 Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG Malignant liver tumors
treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy:
Experience with complications in 899 patients (2,520 lesions) *Radiology*
(2002) 225:367-377
- 66 Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG Moderne Alternativen
zur Metastasenresektion- MR-gesteuerte Laser-induzierte
Thermotherapie (LITT) und andere lokal ablativ Verfahren.
Therapeutische Umschau (2001) 12:718-725
- 67 Wernecke KD Medizinische Biometrie- Planung und Auswertung
medizinischer Studien Berlin 32-41, 61-68

- 68 Wittekind C, Tannapfel A Pathologie der Lebertumoren Chir Gastroenterol (1998) 14:175-183
- 69 Wyman DR, Wehlen WM Interstitial laser photocoagulation: Nd:YAG 1064 nm optical fiber source compared to point heat source. Laser Surg Med (1994) 12:659-668
- 70 Zuber-Jerger I, Geissler M, Spangenberg HC, et al. Lokale Ablationsverfahren als Ergänzung der Therapie maligner Leberläsionen Z Gastroenterol (2004) 42:31-38

8 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Pd. Dr. Christian Stroszczyński für die Überlassung des Themas und die stets sehr freundliche Unterstützung und Hilfe bei dieser Arbeit bedanken.

Im Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Gunnar Gafke, der mit zahlreichen Hilfestellungen bei der Durchführung und Konzeption der Versuche mir stets zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Uwe Speck für die anfängliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche und das zur Verfügung stellen von Photographien.

Für die Durchsicht der Arbeit bedanke ich mich sehr bei meinen Freunden Frau Hindeja Ahmed Farah, Herrn Cornelius Müller und Herrn Dr. Alexander Schnegg.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten: geboren am 02.02.1976 in Göttingen, ledig

Schule: 4.05.95 Abitur IGS, Göttingen

Zivildienst: 10/95 – 10/96 Selbsthilfe Körperbehinderter,
Göttingen

Studium:
WS 96/97 Informatik HU Berlin
SS97 – SS99 Humanmedizin, FU Berlin
WS 99/00 – SS 04 Humanmedizin, HU Berlin

Auslandsstudium: WS 00/01 La Laguna, Spanien
8/03 – 12/03 Thun, Schweiz

Berlin, den 13.8.04

(Martin Roesler)

10 Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt:

1. Das ich die vorgelegte Dissertation selbst ohne die Hilfe Dritter verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

2. Das ich zu keinem früheren Zeitpunkt ein Promotionsverfahren beantragt hatte.

Berlin, den 13.8.04

(Martin Roesler)